

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1936

THÈSE

N°

171

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

AMADO Joseph

né le 15 Octobre 1906 à Izmir (Asie Mineure)

LA PETITE INSUFFISANCE SURRÉNALE

Contribution à son étude diagnostique
et thérapeutique

Président: M. Léon Binet Professeur

IMPRIMERIE STUDIO

8, rue de Nesle
PARIS - VI -

Année 1936

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

AMADO Joseph

né le 15 Octobre 1906 à Izmir (Asie Mineure)

LA PETITE INSUFFISANCE SURRÉNALE
Contribution à son étude diagnostique
et thérapeutique

Président: M. Léon Binet Professeur

LE DOYEN. . . G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	DESGREZ
Bactériologie	Robert DEBRÉ
Parasitologie et histoire naturelle médicale ...	BRUMPT
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	HARVIER
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
	LOEPER
Clinique médicale	CARNOT
	CLERC
	Marcel LABBÉ
Hygiène et clinique de la première enfance ..	LEREBOUILLET
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE
Cliniques des maladies du système nerveux ...	GOUGEROT
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN
	LEMIERRE
	CUNÉO
Clinique chirurgicale	GOSSET
	GRÉGOIRE
	LENORMANT
Clinique ophtalmologique	TERRIEN
Clinique urologique	MARION
	BRINDEAU
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE
	JEANNIN
	N...
Clinique gynécologique	OMBRÉDANNE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie..	RATHERY
Clinique thérapeutique médicale	LEMAITRE
Clinique oto-rhino-laryngologique	Pierre DUVAL
Clinique thérapeutique chirurgicale	SERGENT
Clinique propédeutique	BEZANÇON
Clinique de la Tuberculose	MATHIEU
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	HOVELACQUE
	MULON
Professeurs sans chaire	VERNE
	MOCQUOT
	OLIVIER

II. — AGRÈGES EN EXERCICE

MM.

BÉNARD Henri..Pathologie médicale
 BERNARD Etienne Pathologie médicale
 JUSTIN-BESANÇON Hydrologie.
 BOULINPathologie médicale
 BULLIARDHistologie
 CATHALAPathologie médicale
 CHEVALLIER ...Pathologie médicale
 DOGNONPhysique
 FEYUrologie
 GALLIARDParasitologie
 GASTINELBactériologie
 DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie
 chirurgicale
 GAYETPhysiologie
 GIROUDHistologie
 HAGUENAU ...Pathologie médicale
 HALPHENOto-rhino-laryngologie
 HAZARDPharmacologie
 HUGUENINAnatomie pathologique
 JOANNONHygiène
 LABBÉ (Henri)..Chimie biologique
 LACOMMEObstétrique
 LANTUÉJOUL ..Obstétrique

MM.

LAROCHE (Guy)Pathologie médicale
 LEMAIREPathologie expérimentale
 LEVEUFPathologie chirurgicale
 Mlle J. LÉVY ...Pharmacologie
 LÉVY-VALENSI Neurologie et
 psychiatrie
 MOREAUPathologie médicale
 MOULONGUET .Pathologie chirurgicale
 MOUQUINPathologie médicale
 OBERLINGAnatomie pathologique
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie
 chirurgicale
 PIÉDELIEVRE ..Médecine légale
 PORTESObstétrique
 RICHETPhysiologie
 SANNIÉChimie biologique
 SÈNÈQUEPathologie chirurgicale
 TROISIERPathologie expérimentale
 TURPINPathologie médicale
 VIGNESObstétrique
 WILMOTHPathologie chirurgicale

III. — AGRÈGES RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVEPathologie chirurgicale
 BUSQUETPharmacologie
 CHAILLEY-BERT Physiologie

MM.

LEROUXAnatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI		BASSET	
ALAJOUANINE .		BROCQ	
AUBERTIN		CADENAT	
BRULÉ		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale
CHIRAY	Clinique médicale	MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR		SCHWARTZ	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VALLÉRY-			
Radot			
SÉZARY			

MM.	
ECALLE	
GUÉNIOT	
LE LORIER	Clinique obstétricale
LÉVY-SOLAL	
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ..	Éducation physique
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique
WEIL-HALLÉ	Puériculture
FREY	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON TRES REGRETTE PERE

Qui toujours me combla de sa vigilante affection et dont le dévouement et l'immense sacrifice qu'il s'était imposé pour moi, n'ont pu lui procurer ici-bas la récompense à laquelle il avait droit.

Faible témoignage de ma piété filiale.

A MA MERE ADOREE

En remerciement pour son sacrifice et pour la tendresse infinie dont elle n'a cessé de m'entourer. Qu'elle veuille bien trouver ici un bien faible témoignage de ma profonde reconnaissance et de ma très sincère affection.

A MES SŒURS

A MON FRERE

A MON CHER PETIT NEVEU JEAN-CLAUDE

A MES NIECES

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON BINET

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Necker
Chevalier de la Légion d'honneur

Qui a bien voulu nous faire le très
grand honneur d'accepter la présiden-
ce de cette thèse. En témoignage res-
pectueux de notre reconnaissance.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR HENRI STÉVENIN

Médecin de l'Hôpital Nouveau Beaujon

Qui nous a fait l'honneur de nous confier ce sujet de thèse, en témoignage de notre respectueux attachement et de notre très grande reconnaissance pour la bienveillance avec laquelle il nous a accueilli dans son service.

A MONSIEUR LE DOCTEUR EUGÈNE ÀPERT

Médecin Honoraire des Hôpitaux de Paris

En gage de notre respectueuse gratitude pour les conseils qu'il nous a donnés et l'intérêt qu'il nous a porté en toutes circonstances.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MAURICE DAMEUVE

Pour son éminente collaboration. Notre très sincère reconnaissance.

A MES MAÎTRES DES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEJARS (in memoriam).

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. BEZANÇON

Professeur de clinique médicale
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine.

MONSIEUR LE PROFESSEUR B. CUNEO

Professeur de clinique chirurgicale
Chirurgien de l'Hôtel-Dieu.

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. GOUGEROT

Professeur de clinique dermatologique
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. GUILLAIN

Professeur de clinique neurologique
Médecin de l'Hôpital de la Salpêtrière.

MONSIEUR LE DOCTEUR HEITZ-BOYER

Professeur agrégé de Pathologie chirurgicale
Médecin de l'Hôpital Lariboisière.

MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL HALBRON

Médecin de l'Hôtel-Dieu.

MONSIEUR LE DOCTEUR L. DEVRAIGNE

Accoucheur de l'Hôpital Lariboisière.

INTRODUCTION

« Les capsules surrénales sont indispensables à la vie. »

BROWN-SEQUARD.

A côté de la grande insuffisance surrénale dont la maladie d'Addison est l'expression la plus complète, il existe une petite insuffisance surrénale. Son importance est considérable, car contrairement à la maladie d'Addison, la petite insuffisance surrénale est très fréquente. Les syndromes qu'elle réalise sont, d'autre part, souvent complexes et comportent des réactions de la part de la glande surrénale elle-même et des autres glandes endocrines. Enfin la petite insuffisance surrénale surtout est facilement accessible à la thérapeutique et doit, pour cette raison, intéresser particulièrement le médecin.

Avant d'entrer dans l'exposé de la petite insuffisance surrénale, il convient de préciser les méthodes qui ont permis de l'établir, tout en mettant en lumière les difficultés et les causes d'erreurs à éviter dans son étude. Nous envisagerons successivement les méthodes cliniques, qui sont à la portée de tout praticien, et les méthodes biologiques sur lesquelles s'appuie également la conception de la petite insuffisance surrénale.

Avant d'aborder notre exposé, nous voulons exprimer notre reconnaissance à notre maître, M. le Docteur Henri Stévenin, dont nous avons eu l'honneur d'être pendant plus de trois ans l'élève, qui, n'ayant jamais cessé de nous prodiguer des marques de sa bienveillance, nous a inspiré le sujet de ce travail. Nous serions heureux qu'il voulut bien en considérer la modeste réalisation comme un trop faible témoignage de notre reconnaissance et de notre respectueuse affection. Nous tenons à dire également notre gratitude à M. le Docteur A. Durupt, qui nous aida de ses conseils précieux.

à M. le Docteur Eugène Apert

à M. le Docteur René Porak

à M. le Docteur Maurice Dameuve.

A tous ceux enfin de nos collègues et amis qui, à des titres divers, ont facilité notre travail, nous adressons nos remerciements.

HISTORIQUE

Les fonctions des surrénales sont restées ignorées jusqu'en 1855, date à laquelle Addison décrivit une maladie, qui correspondait à des altérations de ces organes : cette maladie, dite maladie bronzée, est essentiellement caractérisée par une pigmentation brune particulière des téguments et des muqueuses.

L'année suivante, Brown-Séquard pratiqua chez un animal l'ablation totale des surrénales, et constata la paralysie et les convulsions, l'asthénie musculaire progressive, l'accélération et l'affaiblissement du pouls et enfin la mort des animaux. Il montra d'un coup que les glandes surrénales régissent le tonus musculaire, le tonus vasculaire et qu'elles sont indispensables à la vie. Cette expérience princeps répétée par de nombreux expérimentateurs ouvrit la voie à toutes les études ultérieures.

J.-P. Langlois, en 1894, a insisté sur les relations qui réunissent appareil surrénal et système musculaire ; l'ablation des capsules surrénales entraîne une asthénie progressive et les accidents se produisent d'autant plus rapidement que l'on fait travailler les muscles d'une façon plus active. J.-P. Langlois admettait ainsi que les surrénales détruisaient les produits (dits curarisants) engendrés par l'activité du muscle.

La surrénalectomie unilatérale pratiquée dans la suite par J.-P. Langlois, par Oppenheim et Loeper ne détermine pas les mêmes accidents ; l'animal, après avoir présenté une période assez courte de malaise, retrouve son état normal ; chose extraordinaire, son unique glande restante s'hypertrophie et double son volume. Il suffit, dit J.-P. Langlois, que 1/11^e du volume total des deux glandes subsiste, pour que la fonction soit assurée.

Loeper et Oppenheim ont insisté et montré combien il était plus manifeste et plus rapide encore quand l'animal, en l'espèce le cobaye, avait reçu de l'extrait surrénal. Voilà certes une preuve non pas seulement d'une action vicariante de la glande, mais aussi de l'action élective et cytopoïétique des extraits glandulaires homologues.

En 1895, Olivier et Schaffer montrèrent que l'extrait des surrénales avait une action sur la tension artérielle et le cœur. Ils identifièrent son action à celle du sympathique. On a vu de même que le sang veineux capsulaire était hypertensif.

Ultérieurement furent individualisées les formes frustes de la maladie d'Addison (Dieulafoy), puis l'insuffisance surrénale aiguë (Sergent et Léon Bernard) voisine des accidents que provoque chez l'animal la décapsulation (tandis que la mélanodermie addisonienne ne peut être reproduite expérimentalement).

On décrivit par la suite chez les tuberculeux les syndromes addisoniens ébauchés (Laffitte, Moncany, puis Morlot), auxquels Boinet donna le nom d'addisonisme. Les surrénalites scléreuses de la tuberculose ont été bien étudiées par Sézary en 1909.

E. Sergent étudiant « l'insuffisance surrénale chez les tuberculeux », en 1912, montra le rôle de la petite insuffisance surrénale dans la tuberculose et dans le processus de décalcification.

En 1913, Castaigne a insisté sur le rôle de l'insuffisance surrénale dans certains accidents terminaux du mal de Bright.

En 1914, Emile Sergent dans un ouvrage intitulé « Etudes cliniques sur l'insuffisance surrénale », étudie la petite insuffisance surrénale qu'il définit « l'ébauche de la grande » et dont la caractéristique est de se traduire par une symptomatologie atténuée, consécutive elle-même à des lésions superficielles. E. Sergent dit : « Le plus souvent, la petite insuffisance est la conséquence, non pas de lésions minimales des capsules mais d'une simple inhibition, plus ou moins profonde, de leurs fonctions. Elle se confond intimement avec un état de « débilité surrénale », qui peut être indépendant de toute lésion et reconnaître une origine purement fonctionnelle : la sécrétion surrénale, comme toutes les sécrétions et, particulièrement, comme toutes les sécrétions endocriniennes, ne dépend pas seulement de l'intégrité des cellules de la glande, elle dépend aussi de l'activité des échanges circulatoires dans cette glande et de la régulation de ces échanges par l'innervation de l'organe. C'est pourquoi les conditions qui peuvent troubler ces échanges circulatoires et cette innervation, soit par influence générale, soit par influence locale d'origine réflexe ou autre, sont capables d'engendrer l'hypoépinéphrie, aussi bien d'ailleurs que l'hyperépinéphrie. »

La débilité surrénale peut être acquise ; elle est le fait

d'une infection, d'une intoxication, qui a lésé les capsules surrénales trop superficiellement pour s'accompagner, dès le début, de symptômes aigus bruyants, mais dont les séquelles, se poursuivant de façon durable et sournoise, ont engendré le déficit permanent de la fonction. Il est des faits dans lesquels la débilité surrénale paraît congénitale. Nombre de jeunes enfants qui sont de petits paresseux, moroses, apathiques, sont des débiles de la fonction surrénale ; leur développement physique et cérébral est lent ou s'arrête tout à coup ; ils sont pâles, maigres ; leur pouls est faible, leur tension basse ; il suffit de les soumettre à l'opothérapie surrénale pendant un temps suffisant pour voir disparaître tous les troubles. Ces faits ont été confirmés par plusieurs observateurs, notamment par M. d'Élsnitz (congrès de Londres, 1913), par Sézary, par Léopold Lévi. Ce dernier dans les « Nouvelles études d'endocrinologie », ouvrage édité peu de temps avant sa mort, parlant des déficiences psychiques et retards scolaires d'origine endocrinienne, cite le cas d'un enfant de 9 ans que sa mère disait « amorphe » ; rien ne l'intéressait, même pas de jouer, il était en classe 32^e/32. Après 15 jours de traitement par des extraits de glande surrénale il devint 18^e ; après cinq semaines, il avait été classé 5^e. Mais on ne pouvait plus le tenir à table : il jonglait avec sa fourchette et sa cuillère ; il fallut suspendre momentanément le traitement. L'enfant redescendit vers la 20^e place, mais il obtint néanmoins le tableau d'honneur. Il se maintint par la suite dans une bonne moyenne en adaptant la dose d'extrait surrénal à ce qu'il était capable de supporter.

Certes, dit Sergent, « je ne prétends pas que tous les

petits paresseux, tous les petits malingres, tous les petits anémiques, tous les petits arriérés ou retardataires, sont des débiles de la fonction surrénale ; je dis que, chez un certain nombre d'entre eux, cette pathogénie est certaine et j'en trouve la preuve dans les heureux résultats de l'opothérapie.

Je ne prétends pas davantage, dit-il, que la neurasthénie, que la psychasthénie, sont fonction d'insuffisance surrénale. Je ne veux point généraliser la valeur des faits particuliers signalés par plusieurs observateurs et notamment par Dufour et Roques de Fursac ; mais je reconnais que, chez plusieurs neurasthéniques profondément asthénisés, hypotendus, amaigris, j'ai tiré le meilleur bénéfice de l'extrait surrénal total, administré à dose moyenne et suffisamment prolongée. »

En 1922, Sézary étudiant les asthénies d'origine endocrinienne d'une part, les symptômes endocriniens communs d'autre part, précise les caractères de la myasthénie au cours de l'insuffisance surrénale et qui représente pour lui un élément fondamental du diagnostic de cette affection. A un premier effort, dit-il, la force musculaire, mesurée au dynamomètre ou à l'ergographe de Mosso, est presque intacte, mais l'épuisement musculaire est d'une rapidité considérable. Il fait dès lors deux propositions qu'il soumet à l'examen des cliniciens, et qui sont les suivantes :

Proposition I : Toute asthénie qui ne s'accompagne pas d'un épuisement musculaire anormalement rapide n'est pas due à l'insuffisance surrénale.

Proposition II : La réciproque n'est pas vraie : l'insuffi-

sance surrénale n'est pas la seule affection qui s'accompagne d'un épuisement musculaire anormal.

En 1924, Léopold Lévi apporte à la Société de Médecine de Paris, un cas de psycho-névrose surrénalienne ; il s'agissait d'une malade présentant une asthénie musculaire accentuée, avec troubles dans le domaine du sympathique abdominal, troubles d'anxiété, idées noires, ébauche d'état maniaco-dépressif avant les règles, de troubles circulatoires, sécrétoires, etc... Amélioration par l'opothérapie surrénalienne, guérison par ingestion de cortico-surrénale, maintenue depuis quinze mois. En résumé, « débilité surrénalienne congénitale », exagérée à la puberté : syndrome sur tout cortico-surrénal.

Vers la même époque, Léopold Lévi apporte une observation de Sédillot : un cas d'asthénie neuro-psychique post-émotive et post-fébrile, améliorée par le traitement surrénalien. Dans un nouveau cas personnel, Léopold Lévi a noté la transformation complète de sa malade par des injections de cortico-surrénale ; elle a fait une deuxième grossesse très favorable, alors que la première s'était accompagnée de vomissements incoercibles.

En 1930, G. Dubois-André étudiant les rapports qui existent entre l'hypotension artérielle et la neurasthénie, confirme l'opinion de Lian et Blondel tendant à démontrer l'existence d'un syndrome d'hypotension permanente d'allure idiopathique. Il affirme que les hypotendus permanents sont non seulement des asthéniques, mais des neurasthéniques ou des candidats à la neurasthénie ; que cette hypotension est due à une hypotonie du méta-sympathique cardio-artériel et à une diminution d'activité du

sympathique par dysfonctionnement endocrinien ; enfin que les glandes incriminées sont : l'ovaire ou le testicule, la thyroïde et la surrénale, et que si l'on veut avoir un résultat durable il faut adjoindre au traitement arsenico-strychnique, l'administration d'extraits polyglandulaires, renfermant au moins la triade ovaire ou testicule, thyroïde et surrénale.

Ultérieurement G. Dubois-André reprend l'étude de la neurasthénie et de ses différents symptômes. Il fait de l'hypotension artérielle le symptôme base de la neurasthénie et attribue cette hypotension à une certaine déficience des glandes surrénales. Faisant des expériences sur différents malades il fait prendre à quinze d'entre eux quotidiennement une dose de trente gouttes d'une solution d'adrénaline au millième. Quinze autres reçoivent un milligramme d'adrénaline en injections sous-cutanées quotidiennes. Dans aucun cas il n'a obtenu de modification de la tension décelable au Vaquez. D'autre part, il administre à une trentaine de malades des extraits *totaux* de surrénale. La première moitié recevait une injection intra-musculaire de vingt-cinq centigrammes d'extraits tous les deux jours : l'autre moitié recevant « per os » une dose quotidienne de vingt centigrammes de la même glande. Dans les deux cas (moins rapidement toutefois par la méthode perorale) il obtint un relèvement de la tension, sans toutefois parvenir à la ramener à la normale, sinon pendant une période très brève (12 jours dans le cas le plus favorable). Il déduit de là que la déficience de la surrénale intervient pour une part dans l'hypotension des neurasthéniques, mais qu'elle ne peut à elle seule la justifier. Il administre aux malades

cités plus haut, chez qui les extraits de surrénale n'avaient pu que rarement ramener la tension à la normale, sans toutefois jamais la maintenir, une association de surrénale (10 centigrs) et d'hypophysine (10 centigrs) et parvient à ramener et à maintenir leur tension au voisinage de 14 après une administration quelque peu prolongée de cette double préparation. Il conclut donc à une déficience endocrinienne double : surrénalienne et hypophysaire et pense que le maintien de la tension à la normale est assuré par l'hypophyse. Notons que Sézary avait déjà, en 1913, démontré les heureux résultats de l'opothérapie associée, surrénale et hypophysaire dans certains états myasthéniques et en particulier dans l'asthénie d'origine surrénalienne. Avec l'extrait hypophysaire, dit Sézary, il est probable qu'on agit ainsi sur des organes pouvant suppléer les surrénales.

HISTOLOGIE ET PHYSIOLOGIE DES CAPSULES SURRENALES

*« La mort des animaux surrénalec-
tonisés est le résultat d'une intoxica-
tion. »*

LANGLOIS.

L'histologie permet de distinguer dans la corticole une couche fasciculée dont les cellules sont bourrées de graisse et de lipoïdes et une couche réticulée dont les cellules sont remplies de pigment ; la couche médullaire qui occupe le centre de la glande est formée essentiellement de cellules chromaffines, dont les granulations brunissent sous l'action des sels de chrome. Différentes dans leur structure, ces diverses couches sont également différentes dans leurs fonctions physiologiques et dans leur composition chimique.

Fonctions physiologiques tout d'abord. Martinotti a établi que l'ablation de la cortico-surrénale entraîne de plano la mort de l'animal, que la nécrose de la médullo-surrénale par injection toxique, ou mieux par arrachement des nerfs splanchniques, provoque seulement une hypotension artérielle marquée. La corticale est donc le siège de la fonction antitoxique, la médullaire de la fonction angiotonique.

Dosages chimiques ensuite, qui montrent bien les différences de composition des diverses parties constitutives de la glande. Ainsi dans la cortico-surrénale on trouve jusqu'à 12 % de cholestérine et souvent plus : en donnant de l'écorce surrénale, on donne donc surtout de la cholestérine. Or, comme l'a montré Delezenne, la cholestérine et ses éthers semblent jouer le rôle capital de fixateurs et d'adsorbants des substances toxiques de l'organisme.

La couche réticulée, intermédiaire à la couche corticale et à la médullaire, est pauvre en cholestérine, mais s'enrichit de pigment, d'acides animés, de fer et de soufre ainsi que Loeper l'a montré avec Lesure et Tonnet.

En outre, Loeper a montré l'existence dans cette zone de soufre neutre et plus récemment Binet y a découvert le glutathion, éléments de tout premier plan dans l'étude de l'insuffisance surrénale.

La médullaire ne contient pas de cholestérine, peu de produits aminés et peu de soufre ; par contre elle contient l'adrénaline qui s'y trouve en quantité assez considérable de 1 gramme pour mille. Comme la médullaire représente à peu près la moitié de la glande totale, on peut estimer que 1000 grammes de surrénale totale renferment un demi-gramme d'adrénaline. Et la poudre de surrénales qui correspond à 5 fois son poids de glande fraîche contient environ 2 gr. 5 d'adrénaline pour 1000.

Mais il existe dans l'écorce plus que de la cholestérine, dans la couche intermédiaire plus que les substances aminées et soufrées et dans la médullaire plus que de l'adrénaline.

Les travaux plus récents ont permis d'y mettre en évidence l'existence de vitamines.

C'est à Szent Györggi que revient le mérite d'avoir, le premier, en 1928, isolé, de la substance corticale surrénale, l'acide hexuronique, isomère de l'acide glycuronique. Il montra par la suite l'identité de ce produit avec celui extrait de l'orange et aussi avec la vitamine C.

Administrant à des cobayes quotidiennement un milligramme d'acide hexuronique extrait de la corticale surrénale, Szent Györggi et Svirbely ont réussi à éviter le scorbut pendant 90 jours. Zilva nourrissant chaque jour des cobayes avec 2 grammes de corticale surrénale de bœuf réussit à les protéger de même façon et observa que cette quantité avait une valeur antiscorbutique équivalente à celle fournie par 6 cc. de jus d'orange.

Hartmann et Julia Lockwood se servant d'extrait cortical, ont employé le rat pour l'étude des avitaminoses A et B, le cobaye pour celle de l'avitaminose C.

Quelles que soient les voies d'introduction et la quantité de produit employé, ils n'ont observé aucune protection contre la carence en vitamine A, facteur de croissance et de développement.

L'administration *per os* n'a donné aucune protection contre les avitaminoses B₁ et C. Les injections intrapéritonéales d'extrait procurent une amélioration nette de la courbe de croissance et du nombre de cas de scorbut, ce qui est une preuve de l'action sur l'avitaminose C. Elles améliorent de même la courbe de croissance et retardent le début des symptômes de l'avitaminose B₁.

L'examen des surrénales montre une hypertrophie nette

de ces organes chez les animaux carencés en vitamines B₁ et C, une atrophie chez ceux en état d'avitaminose A. Les auteurs pensent, en conclusion, que la cortine ou une substance non encore identifiée aide à l'utilisation des vitamines B₁ et C. Une petite quantité de ces dernières resterait encore dans l'organisme au début du régime carencé, et c'est grâce à l'action de la cortine sur cette petite réserve que les accidents d'avitaminose seraient retardés.

Szent Györggi, Leonard Rowntree et Ralph G. Ball, ont employé les vitamines B₁ et C à haute dose, dans l'insuffisance surrénale chronique et n'ont pu en obtenir aucun résultat.

Enfin, les glandes surrénales sont les organes les plus riches en carotène. Elles en contiennent, en effet, 1/100.000^e de leur poids, concentration trois fois plus forte que dans l'ovaire. Il se localise exclusivement dans la corticale de la glande.

Des auteurs ont rapporté des observations concernant des psychasténiques peu améliorés par des injections de cortine et par contre très améliorés par la simple ingestion de carotène à hautes doses. Ces faits sont d'un intérêt certain, mais restent à vérifier.

I. ÉTUDE CLINIQUE
DE LA
PETITE INSUFFISANCE
SURRENALE

Avant d'aborder l'étude clinique de la petite insuffisance surrénale, nous insisterons encore sur la fréquence de cette entité morbide. Nous avons été orientés vers cette affection, tantôt au hasard d'un examen général chez des malades alités, d'autres fois et le plus souvent au cours des examens pratiqués chez des malades venus consulter pour des affections diverses des glandes endocrines. Nous avons eu également à étudier une catégorie spéciale de malades dits « de clientèle » dont notre maître M. Stévenin nous a fourni la plupart de ses observations personnelles ; nous tenons à l'en remercier ici très vivement.

A. ETIOLOGIE ET PATHOGENIE

Le sexe ne semble pas avoir d'influence sur l'apparition de la petite insuffisance surrénale. Cette affection s'observe aussi bien chez les femmes que chez les hommes et présente chez tous la même symptomatologie.

Plus intéressantes sont les remarques soulevées par l'âge du malade. Sergent a surtout observé des cas de petite insuffisance surrénale chez de jeunes enfants qui sont de petits paresseux, moroses, apathiques, et dont il fait des débiles de la fonction surrénale. Nous n'avons guère eu à examiner à ce point de vue de jeunes enfants, mais nous

avons constaté assez fréquemment l'apparition des troubles à la période prépubertaire.

Les adultes et les gens plus âgés ne semblent pas être épargnés par cette affection. Il est souvent très difficile d'en préciser le début, car dans la plupart des cas que nous avons observés l'affection remontait déjà à plusieurs années.

Il semble que la petite insuffisance surrénale se comporte comme l'insuffisance thyroïdienne, qui peut être congénitale, ou acquise à n'importe quel âge.

En l'absence de données nécropsiques, les problèmes que soulève la pathogénie de la petite insuffisance surrénale sont difficiles à résoudre.

Nombre d'auteurs ont insisté sur l'influence des maladies infectieuses et d'après Sergent la débilité surrénale acquise serait le fait d'une infection, ou d'une intoxication, qui auraient lésé les capsules surrénales trop superficiellement pour s'accompagner dès le début de symptômes aigus bruyants, mais dont les séquelles, se poursuivant de façon durable et sournoise, auraient engendré le déficit permanent de la fonction de la glande.

De même Pende dit : la méiopragie surrénale peut avoir pour substratum une hypoplasie, une hypotrophie simple ou inflammatoire des glandes, dues à quelque maladie dystrophique des ascendants, surtout la tuberculose et la syphilis.

En fait, nous n'avons pas trouvé dans les antécédents de nos petits insuffisants surrénaux aucune des grandes infections ou intoxications aiguës ou chroniques qui laissent comme séquelles le déficit des glandes surrénales. La

syphilis acquise ou héréditaire n'a été retrouvée qu'exceptionnellement dans nos cas d'insuffisance surrénale légère ; néanmoins c'est une affection dont on est très tenté d'invoquer le rôle possible en l'absence d'autres causes étiologiques évidentes, car sa fréquence est extrême ; et l'on sait, comme l'ont montré autrefois Hutinel et Stévenin, qu'elle frappe volontiers les glandes, souvent d'une façon très discrète (1).

Y a-t-il lésion de la glande elle-même, ou bien s'agit-il simplement de troubles fonctionnels, nous ne le savons pas. Il semblerait que dans quelques cas, ces troubles seraient dus peut-être à un retard de développement des glandes surrénales. Dans ce cadre viennent se placer les cas d'insuffisance surrénale légère survenant chez de jeunes sujets, améliorés et guéris après un traitement opothérapique durant une période suffisamment prolongée.

Ce sont de ces cas où on obtient des guérisons complètes.

(1) V. Hutinel et H. Stévenin. — *Syphilis héréditaire et dystrophies*. Archives de médecine des enfants. Janvier, Février, Mars, Avril 1920.

B. SYMPTOMATOLOGIE

1. **L'asthénie.** — L'asthénie est le signe prédominant de cette affection. Elle oblige le plus souvent ces malades à consulter leur médecin. Cette asthénie est le fruit d'une intoxication générale de l'organisme, atteignant spécialement le système nerveux et musculaire. La fonction antitoxique des capsules surrénales est bien connue depuis Langlois. Cette fonction s'exerce contre les produits toxiques ou microbiens variés d'origine endogène et représente un élément de premier ordre dans la lutte de l'organisme contre les infections et les intoxications les plus diverses. Dans la petite insuffisance surrénale, l'asthénie ne présente pas le caractère de brutale intensité, et ne suit pas une marche rapidement progressive, comme dans la grande insuffisance surrénale, dans laquelle le malade est forcé de rester confiné au lit ou à se déplacer d'une façon très limitée.

a) **Asthénie neuro-psychique.** — L'intensité maxima de l'asthénie semble se situer au matin, au réveil ; ces malades se plaignent d'une pesanteur au niveau de la tête, de paresse pour se mettre au travail, d'un certain degré de prostration donnant l'impression que le cerveau de même que tout l'organisme ne s'est pas remis des fatigues de la veille, et aurait besoin d'un supplément de repos. Cet état persiste durant toute la journée, avec de légères oscilla-

tions ; dans les cas les plus légers cet état va en se dissipant à mesure qu'avance la journée et que le malade se remet au travail, pour réapparaître vers le soir, et se continuer dans la nuit.

Du point de vue psychique, l'asthénie, détermine de la dépression cérébrale avec ralentissement du travail intellectuel, une fatigabilité rapide obligeant le sujet à limiter son travail cérébral ou à faire des pauses lui permettant de se reposer, sous peine de voir s'accroître les symptômes déjà décrits.

L'attention diminue également, devient « instable », avec impossibilité de la prolonger longtemps sur un même sujet ou un même objet. Ces malades, non traités, vont sombrer dans des états mélancoliques, superficiels chez les uns, plus accentués chez d'autres, s'accompagnant de ce que les malades appellent leur « tristesse habituelle ». Cet état mélancolique va s'accroître quelquefois sans aucune cause appréciable, d'autres fois à la suite d'une dépression physique ou mentale.

Le Dr Juan M. Obarrio, distingué psychiâtre sud-américain, s'est occupé spécialement de ces formes d'hyposurrénalisme dans lesquelles les perturbations psychiques occupaient le premier plan symptomatologique ; il a aussi constaté chez ses malades les faits suivants :

1° Le sommeil, même s'il est prolongé et tranquille chez ces malades, ne leur procure pas l'effet bienfaisant qu'ils en attendent, et que tout sujet normal obtient ; au réveil, ces sujets sont plus déprimés et présentent un malaise plus accentué qu'avant de se coucher.

2° Si ces sujets dorment pendant la journée, ils sont, au réveil, en plus mauvaise condition physique qu'avant de se coucher.

3° Chez ces sujets très déprimés au réveil, on note une atténuation progressive de leur état à mesure qu'avance le jour, de sorte que ces sujets se sentent beaucoup mieux le soir que le matin.

4° Si ces malades ne dorment pas toute la nuit, au matin ils se sentent mieux, mais s'ils se rendorment ils se relèvent encore déprimés.

5° Ces sujets font des rêves tristes et désagréables, qui se modifient à mesure que l'état général s'améliore.

On comprend dès lors que la plupart des symptômes décrits plus haut, et qui traduisent le déficit psychique, tendant à s'imposer d'abord comme appartenant entre autres à des psychasténiques ou des neurasthéniques vrais, constituent en réalité des états névropathiques symptomatiques d'une insuffisance organique, dans notre cas d'origine surrénale.

On peut conclure avec Schneider : « Chez des hommes jeunes, le diagnostic de neurasthénie pure ne doit être accepté qu'après un examen minutieux de tous les organes et d'une étude systématique de la pression artérielle.

Pende confirme cette façon de voir, en disant : « L'insuffisance surrénale peut représenter le terrain électif de développement de certaines formes de neurasthénie avec hypotension et asthénie musculaire très accentuée et de certaines formes psychasthéniques avec dépression mélancolique. Quoique dans ces états intervienne d'une manière

prédisposante ou indirecte un hyposurrénalisme, on ne doit pas affirmer une origine exclusivement surrénale. »

b) **Asthénie musculaire.** — La myasthénie peut s'expliquer par la production incessante de produits de désassimilation du muscle dans son travail ininterrompu, produits qui sont normalement neutralisés par la sécrétion des surrénales ; s'il existe une déficience de ces glandes, ces produits circulent librement dans l'organisme produisant des perturbations diverses, parmi lesquelles la myasthénie constitue son extériorisation ; les fibres musculaires sont incapables à exécuter un travail normal provoquant ainsi une fatigabilité rapide.

Il y a également des perturbations de l'appareil musculaire locomoteur, variant avec l'état de chaque sujet. L'activité musculaire, entre autres la marche même sur des distances modérées, fatigue le malade à tel point que certains sont forcés de s'asseoir ; chez d'autres la simple station debout prolongée détermine une sensation de fatigue musculaire qui nécessite le repos. Les sports : la natation, l'aviron etc... agissent chez ces sujets comme de véritables toxiques, déterminant des symptômes d'asthénie intense qui obligent le sujet à se reposer pendant plusieurs heures.

A l'examen, on note une diminution du tonus musculaire. A la palpation des masses musculaires on perçoit un état de flaccidité variable avec le degré de l'asthénie et qui contraste avec le tonus musculaire à l'état normal.

La fatigue musculaire est mesurée à l'ergographe de Mosso ; les courbes obtenues avec cet appareil sont d'un intérêt très grand dans l'étude de l'asthénie d'origine surrénale. Elles permettent d'une part de dépister la nature

de la fatigabilité des sujets et d'autre part de contrôler les effets d'une thérapeutique appropriée.

2. Symptômes cardio-vasculaires. — *L'hypotension artérielle.* — L'action angio-tonique du produit de sécrétion des glandes surrénales est bien connue aujourd'hui, et si les études modernes ont montré que la plupart des glandes endocrines contribuent à maintenir le tonus vasculaire, ce sont surtout les surrénales qui prédominent dans cette fonction, déterminant la stabilité de la tension artérielle aux environs des chiffres normaux.

Toute hypotension artérielle permanente de caractère « essentiel » non attribuable à une cardiopathie, une tuberculose pulmonaire, à des maladies infectieuses diverses, un état de choc traumatique ou colloïdo-clasique, un syndrome d'hypertension portale ou à des cachexies diverses, doit être considérée sous la dépendance d'une insuffisance surrénale ; toutefois la déficience de ces glandes doit être confirmée grâce aux autres tests de laboratoire dont l'étude sera faite plus loin.

Schneider dit : « Lorsqu'une hypotension artérielle ne représente pas un phénomène passager, quand il prend par son état de permanence et son degré la valeur d'un symptôme majeur dans un état morbide, le champ des hypothèses se trouve subitement restreint. » La tuberculose confirmée, la maladie d'Addison, l'insuffisance surrénale pure constituent en effet les trois affections hypotensives par excellence ; l'insuffisance surrénale seule reste à discuter chez les malades qui ne sont pas tuberculeux ni addisoniens. L'absence de mélanodermie permet d'éliminer cette dernière affection.

Chez beaucoup de malades la chute de la tension artérielle ne se traduit par aucun signe objectif ni subjectif ; sa latence est complète, elle est le plus souvent révélée par le sphygmomanomètre. La diminution de la pression artérielle est très accentuée chez quelques sujets et corrélative entre la maxima et la minima. Nous avons trouvé chez nos malades des pressions artérielles atteignant des chiffres de 9 max-6 min, 11 max-9 min, 10 max-7min. (appareil de Vaquez-Laubry).

Lipothymies et syncopes. — C. Lian et Blondel ont signalé la fréquence des lipothymies chez les sujets hypotendus. Ces lipothymies peuvent être provoquées par une forte émotion, une anesthésie locale, par la compression des yeux au cours d'un examen du réflexe oculo-cardiaque, ou encore accompagnent une période de grande dépression. Ce sont d'autres fois de simples vertiges ou bien un état de mal lipothymique : le malade pâlit, éprouve la sensation de vide, d'obnubilation et doit se coucher de suite avant de perdre connaissance. Le pouls qui était devenu rare retourne à sa fréquence habituelle.

La chute de la tension artérielle est de règle dans les lipothymies et donne lieu à penser que dans beaucoup d'entre elles le facteur étiologique prédominant est une brusque perturbation vaso-motrice déterminant une forte chute de la tension artérielle, entravant gravement la circulation dans les centres nerveux. Toutes ces considérations démontrent les liens étroits qui unissent les lipothymies, les syncopes et l'hypotension artérielle.

La ligne blanche de E. Sergent. — Pour certains auteurs la ligne blanche est considérée comme un indice d'hypo-

tension artérielle et aiderait à faire le diagnostic d'insuffisance surrénale. Castaigne dit : « La ligne blanche démontre un collapsus vasculaire, la diminution de la fonction angiotonique coïncidant avec la diminution du pouvoir cardiotonique. » La ligne blanche n'existe pas dans tous les cas d'hypotension artérielle et sa présence doit faire penser à une atteinte surrénale. Avec l'hypotension on remarque souvent un pouls rapide, petit, dépressible, instable, avec des crises de tachycardie au moindre effort.

Sergent lui-même a admis que la ligne blanche n'était pas un signe pathognomonique de l'insuffisance surrénale. Nous l'avons quelquefois trouvée chez nos malades mais d'une façon très inconstante ; par contre nous avons rencontré souvent l'existence d'une raie rouge vaso-motrice probablement en rapport avec le déséquilibre vago-sympathique qui est très fréquent chez de tels sujets.

3. Symptômes digestifs. — On trouve assez souvent chez ces malades une constipation habituelle, quelquefois entrecoupée de crises de diarrhée de courte durée. Son existence se révèle par l'anorexie fréquente, accentuée parfois le matin, malaise et état saburral de la langue avec sensation amère dans la bouche.

L'examen montre un cæcum distendu et douloureux à la palpation, symptômes qui se retrouvent au niveau du côlon ascendant. Spontanément, il existe quelquefois une douleur permanente dans la fosse iliaque droite, que les malades mettent sur le compte de l'appendicite, avec exacerbation dans la soirée, 4 ou 5 heures après le repas de midi, douleur qui coïncide avec le maximum de distension cæcale provoquée par l'arrivée de la colonne alimentaire. Ces crises

douloureuses cessent au bout de 1 à 3 heures, quand la typhloectasie disparaît. Souvent ces crises peuvent être prises pour des crises appendiculaires par les malades.

Le processus inflammatoire qui va de pair avec cette constipation, détermine l'exaltation de la virulence des germes, hôtes habituels de l'intestin, le colibacille et l'entérocoque lesquels déterminent souvent des réactions hépatiques se manifestant par de la congestion chronique du foie.

A l'examen, la glande hépatique est souvent augmentée de volume, dépassant le rebord costal de un à plusieurs travers de doigt ; sa palpation est quelquefois douloureuse, cette douleur pouvant irradier de la même façon que les douleurs hépatiques : vers l'épigastre, l'épaule, le cou, etc. Les crises douloureuses semblent apparaître peu de temps après les repas, coïncidant avec la plus grande activité circulatoire et fonctionnelle de l'organe. Par la suite on peut voir se constituer des hépatites chroniques qui s'accompagnent de symptômes de petite insuffisance hépatique, telles que l'asthénie, le changement de caractère, la céphalalgie, troubles du sommeil, sub-ictère des conjonctives, de la paume des mains et de la plante des pieds.

4. **La mélanodermie.** — Nous l'avons rarement observée chez les sujets atteints de petite insuffisance surrénale. Pour Landouzy et Léon Bernard, le syndrome mélanodermique serait dû au trouble de l'appareil sympathico-surrénal. Il peut évoluer longtemps isolé et ne se complique d'insuffisance surrénale que lorsque les lésions de l'organe sont assez étendues pour entraver ou abolir ses fonctions glandulaires, réalisant alors le syndrome addisonien.

5. **Troubles génitaux.** — Au point de vue génital, on note

très fréquemment chez ces sujets de l'inappétence génitale. Chez l'homme le déficit fonctionnel ne s'accompagne pas d'atrophie testiculaire, on ne trouve pas non plus de modification des caractères sexuels secondaires.

Chez la femme on ne trouve pas de modification du côté de l'utérus ni des ovaires. Nous avons observé cependant assez souvent chez ces malades, une irrégularité des règles en même temps qu'une diminution nette de leur quantité par rapport au sujet normal.

6. Troubles neuro-végétatifs. — La recherche du réflexe oculo-cardiaque pratiquée systématiquement chez les sujets atteints de petite insuffisance surrénale, et leur inscription graphique à l'aide d'appareils appropriés, nous ont permis de constater chez presque tous ces sujets une tendance nette à la vagotonie.

Chez certains d'entre eux, la compression des yeux provoquait une diminution du nombre des pulsations qui se trouvaient être réduites de moitié ; le ralentissement du pouls ayant tendance à se prolonger pendant un temps relativement long après la compression oculaire, 2 à 3 minutes, avant de revenir très lentement à la normale. Nous avons obtenu le même résultat en faisant exécuter au malade plusieurs mouvements respiratoires et en le faisant se maintenir en apnée forcée.

Chez d'autres sujets, nous avons noté au cours de la compression des yeux, une phase d'excitation caractérisée par une ébauche de contractions musculaires, hypertoniques, généralisées, de courte durée, suivie d'une période de dépression avec chute considérable du nombre des pulsa-

tions, le pouls étant à peine perceptible ; le malade est en état de mal lipothymique. Il est logique dans ce cas de penser qu'il y a une participation des centres vaso-moteurs, d'origine réflexe, se traduisant par une chute brutale de la tension artérielle, entravant gravement la circulation dans les centres nerveux, provoquant ainsi la perte de connaissance du sujet.

C. EVOLUTION ET PRONOSTIC

Il semble que l'évolution de la petite insuffisance surrénale est chronique et en principe indéfinie. Plusieurs cas observés dataient depuis 5 ans, 10 ans et même davantage, sans aucune tendance à l'amélioration. Mais par contre, nous n'avons jamais observé de cas d'évolution vers la maladie d'Addison.

Sous l'influence du traitement, nous avons observé des améliorations remarquables, mais le plus souvent le traitement a dû être prolongé pendant un temps très long et sa suspension était suivie de la réapparition des troubles. Cependant, chez de jeunes sujets, nous avons vu peu à peu les symptômes disparaître et après plusieurs années de traitement la guérison paraissait complète. Nous supposons que dans ces cas, il s'agit plutôt d'un retard de développement que d'une lésion proprement dite des glandes surrénales.

D. DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la petite insuffisance surrénale est surtout le diagnostic de l'asthénie, car c'est ce symptôme qui amène le plus souvent ces malades à consulter.

1. **La myasthénie.** — Dans sa forme généralisée, le diagnostic de la myasthénie est facile ; l'existence d'une fatigabilité rapide augmentant par l'exercice musculaire, s'aggravant à la fin de la journée, donnant lieu à un état d'asthénie paralytique dans les muscles du territoire mésocéphalique, l'aspect du faciès, les troubles oculaires, la réaction électrique d'épuisement, tout cet ensemble de symptômes constitue un tableau assez caractéristique.

Le diagnostic peut être plus difficile dans la phase de début ou lorsqu'il s'agit de formes partielles.

L'asthénie initiale peut faire penser à une insuffisance surrénale ou encore à des troubles neurasthéniques, soit même à une asthénie d'ordre général. Ici se pose le problème de la participation des glandes endocrines dans la pathogénie de la myasthénie et on sait que la question a particulièrement intéressé les neurologues qui se sont plus spécialement occupés de cette affection.

Il semble que ce soient surtout les glandes surrénales qui aient été incriminées plus particulièrement. Certains auteurs, P. Marie, Bouttier et Bertrand ont décrit dans la myasthénie, des lésions importantes des surrénales por-

tant sur la zone médullaire infiltrée de cellules embryonnaires et sur les zones pigmentaire et réticulée dissociées par l'œdème et dont les cellules glandulaires étaient altérées.

La théorie glandulaire a prévalu sur toutes les autres théories et les glandes surrénales ont été mises au premier plan par un grand nombre de neurologistes ; les analogies du syndrome myasthénique avec la fatigabilité surrénale devaient faire poser ce problème. Sézary a insisté sur les rapports des asthénies addisoniennes et de la myasthénie, caractérisés dans les deux cas par la faible résistance des muscles à l'épuisement ; mais il ne considère pas que tout état myasthénique soit d'origine surrénale.

H. Claude a essayé de préciser les différences qui séparent la myasthénie paralytique et les syndromes myasthéniques d'origine surrénale. Pour lui, il faut réserver le nom d'état myasthénique aux cas où il existe des paralysies, des troubles des réactions électriques, ce qui ne s'observe pas dans les états asthéniques d'origine surrénale ; il considère la myasthénie comme une affection dépendant d'une atteinte pluriglandulaire.

Marinesco donne aux glandes surrénales un rôle important dans la myasthénie, mais par un mécanisme particulier : le déséquilibre fonctionnel du muscle sous l'influence de la déficience du système sympathique d'origine surrénale. La myasthénie serait pour lui un syndrome de dysfonctionnement musculaire d'origine surréno-végétatif. Les modifications du métabolisme basal, les perturbations du réflexe oculo-cardiaque démontrent le rôle du sympa-

thique. D'autre part, l'interrelation surréno-sympathique est depuis longtemps bien démontrée.

Certains auteurs ont voulu trouver dans les résultats du traitement opothérapique au cours de la myasthénie, une preuve de plus en faveur de la participation des glandes surrénales.

Les opothérapies diverses ont été préconisées chez les myasthéniques : opothérapie thyroïdienne (Goldflam, Buzard), hypophysaire (A. Delille, Cl. Vincent), thymique (Hamilton), testiculaire. L'opothérapie surrénale paraît spécialement utile (Reymond et Sicard, Claude et Vincent, Landouzy et Sézary). Pierre Marie et Bouttier (1) ont observé avec les extraits surrénaux une amélioration rapide d'accidents dyspnéiques graves ; ils considèrent l'extrait surrénal comme un véritable médicament d'urgence dans la myasthénie. Les extraits surrénaux associés à la strychnine et au repos absolu ont paru être les moyens thérapeutiques les plus utiles.

Nous avons eu à examiner deux malades personnels de notre maître M. Stévenin, dont on trouvera les observations plus loin, et chez lesquels le diagnostic de myasthénie avait été posé par d'éminents neurologues. Soupçonnant une participation probable des glandes surrénales, nous avons pratiqué chez ces malades les divers tests surrénaux (ergo-

(1) P. Marie et H. Bouttier. — *L'extrait surrénal total, médication d'urgence dans la myasthénie d'Erb au cours des accidents graves. Bulletin et mémoires de la société médicale des hôpitaux de Paris, séance du 30 avril 1920, page 575.*

graphie, dosage du glutathion sanguin, l'interférométrie). Les tracés ergographiques montrèrent dans les deux cas une fatigabilité nette et rapide ; le dosage du glutathion sanguin se montra nettement abaissé. L'interférométrie montra dans un cas un dysfonctionnement surrénalien net.

Nous avons institué chez ces malades un traitement surrénalien mixte composé d'extraits surrénaux per os, et d'autre part d'injections de cystéine intramusculaire. Ces malades ont été nettement améliorés au point de vue général et l'un d'eux, atteint d'ophtalmoplégie double, a vu régresser les paralysies, et les mouvements des yeux ont actuellement tendance à redevenir normaux. Il faut ajouter que cette maladie spécifique héréditaire suit en même temps un traitement anti-spécifique énergétique.

Néanmoins, devant de pareilles constatations il nous semble possible d'admettre une participation relative des glandes surrénales dans la myasthénie. Il est certain qu'il existe une analogie clinique entre le syndrome d'insuffisance surrénale légère et la myasthénie ; les tests de laboratoire nous apportent ici leur concours précieux en nous permettant de préciser la participation des glandes et en guidant notre thérapeutique.

2. **Chez les névropathes**, l'asthénie peut revêtir toutes les formes :

a) *L'asthénie passagère ou épisodique* : elle peut succéder à une maladie infectieuse ou toxi-infectieuse (grippe, fièvre typhoïde, méningite cérébro-spinale), à du surmenage, musculaire ou intellectuel (c'est la neurasthénie vraie ou neurasthénie de Beard), à des causes morales, les plus variées, les plus simples ou les plus complexes (choes émo-

tionnels, états passionnels) cette forme si commune en pathologie nerveuse est presque naturelle, normale, physiologique, après de telles causes douloureuses, organiques ou dynamiques, mais elle est toujours curable.

b) *L'asthénie périodique ou récidivante* : cette forme très commune en clientèle est restée jusqu'ici de cause inconnue ; on note toujours dans les antécédents un accès antérieur d'asthénie. Elle récidive tantôt à courte, tantôt à longue échéance. Elle est aisée à reconnaître. Le patient a une connaissance propre de l'asthénie et son langage, riche, précis, est presque caractéristique.

c) *L'asthénie durable et chronique* : il faut distinguer ici : 1° l'asthénie chronique co-existant avec une affection organique facile à déceler : paralysie générale, urémie, syphilis, tuberculose, etc. ; — 2° l'asthénie chronique séquelle d'une affection ancienne connue : maladie infectieuse, intoxication, traumatisme, surmenage, choc moral, état passionnel, suivis ou non de délire, etc. ; — 3° l'asthénie constitutionnelle, congénitale, n'est pas une asthénie acquise ; elle diffère de la prédisposition à l'asthénie ; on peut ne pas la séparer, cliniquement, de l'asthénie acquise dans la première enfance.

Mais la question de la tension artérielle joue ici un grand rôle ; elle est abaissée dans la petite insuffisance surrénale et permet d'orienter souvent le clinicien vers cette affection.

Qu'il nous soit permis d'insister ici une fois de plus sur le fait suivant : devant tout sujet présentant des signes d'asthénie à quelque forme et à quelque degré qu'elle appartienne, avant d'affirmer le diagnostic de neurasthénie

de Beard, on ne doit jamais omettre de faire une étude systématique et précise de toutes les glandes à sécrétion interne, et plus particulièrement des glandes surrénales.

3. **Dans l'insuffisance thyroïdienne**, l'asthénie revêt un caractère particulier : l'étude de la fatigue musculaire à l'ergographe de Mosso nous montre un tracé caractéristique, les mouvements sont lents, la hauteur des oscillations est très diminuée par rapport à celle du sujet normal, de même que le travail total.

Une des réelles difficultés du diagnostic est l'analogie clinique que l'on observe dans l'asthénie de la petite insuffisance surrénale et dans celle de l'insuffisance thyroïdienne. Toutefois, il semble bien que l'on puisse opposer l'hypothyroïdien fatigué à l'hyposurrénalien fatiguable.

Enfin notons l'existence des cas mixtes d'insuffisance surrénale légère et d'insuffisance thyroïdienne ou de légère hyperthyroïdie. Mais en fait ce sont surtout les tests de laboratoire qui nous permettront de faire le diagnostic de la petite insuffisance surrénale. Ces tests sont : l'ergographie, le dosage du glutathion sanguin, l'hypoglycémie provoquée par injection intra-musculaire d'insuline, l'interférométrie, et nous allons les étudier successivement.

Avant de commencer cette étude nous allons résumer une observation qui permet de mettre en lumière la valeur incontestable des tests précis de laboratoire en matière d'endocrinologie.

Mlle L..., âgée de 23 ans, consulte le 16 mai 1934 pour : fatigue, narcolepsie, difficulté de travail intellectuel, pas d'amaigrissement ; malgré la fatigabilité, la malade est capable de pratiquer un exercice prolongé.

Réglée à 12 ans, assez abondamment, périodiquement, elle a une suspension des règles de 2 à 3 mois au retour de la campagne.

Dans ses antécédents on note une pleurite en bas âge mais une radiographie pulmonaire pratiquée récemment était normale.

A l'examen, la malade ne présente pas morphologiquement de signes endocriniens, elle ne présente pas des troubles de l'adiposité, ni du système pileux ; on note un certain degré de frilosité des extrémités avec des engelures en hiver. Le cœur et les poumons sont normaux, la tension artérielle est : Mx 12 — Mn 7, le pouls bat à 57 pulsations à la minute.

On pense à la possibilité d'une légère insuffisance surrénale et on pratique chez cette malade les différents tests de laboratoire : l'ergographe montre une certaine fatigabilité, mais les tracés obtenus nous semblent plutôt correspondre à ceux du type d'asthénie thyroïdienne (nous les étudions plus loin).

Le dosage du glutathion sanguin fut normal : 200 mmgr. p. 1000.

L'interférométrie montra les chiffres suivants :

Hypophyse antérieure	1
Hypophyse postérieure	4
Thyroïde	3
Ovaire	3
Surrénale corticale	3
Surrénale médullaire	3

La recherche du réflexe oculo-cardiaque fut normale. On conseille à la malade des sédatifs du système nerveux et de l'acide phosphorique.

Le 18 juillet 1934, la malade va un peu mieux, le travail intellectuel s'améliore, les règles ont été régulières.

Le 27 octobre 1934 la malade se sent de nouveau fatiguée, l'apathie intellectuelle reparait, il y a un arrêt des règles depuis 3 mois. La malade est assez nerveuse, elle accuse de la frilosité, les cheveux tombent un peu, il existe une légère sécheresse de la peau.

Le 10 novembre 1934 on pratique chez cette malade un examen de métabolisme basal qui est diminué de — 21 %. On prescrit de la thyroïde, un cachet de 0 gr. 10, trois jours par semaine.

Le 23 novembre 1934, le père, médecin, raconte que sa fille a été améliorée très rapidement, l'effet du traitement se faisant déjà sentir nettement après 4 jours d'absorption des cachets de thyroïde. Sa fille n'était plus fatiguée, elle n'avait plus froid, l'apathie intellectuelle avait complètement disparu.

Le traitement fut espacé pendant un certain temps et les troubles étaient reparus pour disparaître encore à partir du moment où la dose initiale de thyroïde fut reprise.

Depuis, cette jeune fille s'est mariée, son état de santé est très satisfaisant à condition que la malade reprenne de temps en temps une légère dose de poudre de thyroïde.

II. ÉTUDE
DES
TESTS BIOLOGIQUES

1. L'ERGOGRAFIE

Le physiologiste qui observe les phénomènes réactionnels de la vie, ne regarde pas d'un œil indifférent la suite des faits qui se succède dans le temps. Il cherche à remplacer le phénomène fugace par son équivalent physiologique, la courbe ou la mesure. De sorte que, l'expérience terminée, le phénomène inscrit, il ne s'agit plus pour le physiologiste que de lire et d'interpréter. Il est facile, depuis Marey, d'inscrire et de saisir la forme, sous laquelle nous apparaît la réaction vitale ; mais là où commence la difficulté, c'est lorsqu'il s'agit d'interpréter, de trouver le sens caché d'une forme de courbe ou d'une série de mesures.

Mosso a étudié l'activité volontaire à l'aide de son ergographe, et s'est proposé de déterminer l'activité du muscle isolé jusqu'à la fatigue.

L'ergographe tel que l'a présenté Mosso en 1890 est un appareil composé essentiellement : d'un support, d'une charge à soulever et d'un enregistreur du travail. Le support est destiné à maintenir l'avant-bras et la main du sujet en expérience. C'est une planchette inclinée à 30°, munie de quatre coussinets concaves, opposés deux à deux, que l'on peut rapprocher pour enserrer l'avant-bras, et de deux tubes métalliques fixes dans lesquels sont introduits l'index et l'annulaire. Le médus seul est libre entre ces

deux tubes. Le poids est suspendu au médius par l'intermédiaire d'une cordelette réfléchie sur une poulie.

L'appareil enregistreur est constitué par un curseur intercalé sur le trajet de la cordelette, guidé par deux tiges rigides et reposant sur un butoir. Ce curseur porte un stylet qui inscrira sur un cylindre de Marey tournant à faible vitesse tous les déplacements de la cordelette, c'est-à-dire du poids. Un métronome battant la seconde rythme les mouvements de flexion du médius. La hauteur à laquelle le muscle soulève le poids diminue graduellement jusqu'à zéro ; c'est la ligne qui réunit les sommets de ces soulèvements sur le cylindre enregistreur qui constitue la courbe de fatigue toujours identique à elle-même pour un même individu et dans les mêmes conditions physiologiques. Un ruban métrique ajouté à l'appareil totalise les hauteurs de ces soulèvements successifs. Tel est l'appareil qui fut présenté avec la méthode ergographique. Il a eu à subir de nombreuses critiques et de non moins nombreuses modifications.

Le principe de la méthode de Mosso est le suivant :

1° Isoler le muscle en expérience et le faire travailler jusqu'à la fatigue.

2° Inscrire le travail.

On a intérêt à isoler un muscle pour le voir arriver rapidement à la fatigue ; mais malgré tout on admet que si le muscle travaille de telle façon, l'un quelconque des groupes musculaires de l'individu, et l'individu lui-même, doit travailler comme le muscle isolé. Cela admis, on voit que l'on a intérêt à agir sur un muscle plutôt que sur un

groupe, que d'autre part nous choisirons parmi ces muscles commodes celui qui aura la section la plus faible pour ne pas retentir sur la circulation et sur la respiration afin de ne pas ajouter à la complexité des faits. Le muscle choisi par Mosso est la portion du fléchisseur des doigts qui se rend au médius. On voit que si un tel muscle gêne moins le sujet en expérience, que tel autre, le fléchisseur du pouce par exemple, cela ne veut pas dire que le fléchisseur seul du médius produise le travail. En effet, Labaeye dans sa thèse a groupé les muscles qui travaillent avec le fléchisseur du médius en un tableau complet et nous a montré par ses tracés, que lorsque le muscle en expérience est fatigué on peut encore continuer le travail par un phénomène de suppléance des autres muscles. Donc au sens propre du mot, on ne peut pas isoler un muscle, mais cela nous importe peu si nous supposons que le groupe qui travaille produit un travail semblable à celui du fléchisseur ; il ne nous reste plus qu'à savoir si un tel groupe est commode pour l'individu en expérience, si le travail du groupe ne retentit pas sur la circulation et sur la respiration. L'expérience nous prouve que le choix du médius est heureux. Donc nous admettons que la première proposition de Mosso est vraie.

TRAVAIL MUSCULAIRE ET FATIGUE

L'étude du travail musculaire à l'ergographe de Mosso a tenté beaucoup d'expérimentateurs et nombreuses sont les publications à ce sujet. A côté des faits indiscutables, comme certains de ceux que présentèrent au début Mosso

et Maggiora, on en trouve d'autres moins bien établis qui ont servi de base à des déductions un peu frêles. Quelques auteurs ont fait des études surtout théoriques, d'autres ont envisagé l'ergographie sous un jour défectueux et ont demandé à la méthode ce qu'elle ne peut donner. Certains se tournant vers la psycho-physiologie, ont voulu tirer de la méthode des conclusions relatives à des influences sensorielles ou psychiques sur les centres nerveux. La plupart des auteurs ont vu dans l'ergographe un appareil qui devait leur permettre d'apprécier la force totale dont était capable un muscle. L'appareil de Mosso est certes loin de répondre à un tel but, aussi ces expérimentateurs se sont-ils tournés vers d'autres techniques que nous n'étudierons pas ici.

Au cours de l'expérience ergographique le travail moteur ou travail du doigt est égal au travail résistant ou travail du chariot ; mais tandis que le chariot n'inscrit que le travail positif, le doigt chaque fois qu'il part de sa position d'origine pour y revenir après avoir parcouru un arc de cercle, produit un travail positif dans l'aller et un travail négatif et statique au retour. En effet, si le doigt revient à sa position initiale en laissant le poids tomber en chute libre, il produit un travail négatif ; mais si au lieu de la chute libre, le doigt retient le poids pour l'empêcher de tomber trop vite, contrariant dans une certaine mesure l'action de la pesanteur, il ajoute au travail négatif différent de celui en chute libre un certain travail statique. On voit donc que pendant l'expérience ergographique le muscle peut produire du travail physiologique sous deux formes ou sous ses trois formes, et malgré tout l'appareil

n'enregistre que ce qui revient au travail positif. Donc Mosso qui faisait un ergographe à poids pour pouvoir apprécier le travail musculaire volontaire est bien arrivé par l'expression (somme de $l \times P$) à mesurer l'équivalent mécanique du travail positif, mais il a laissé de côté le travail négatif et le travail statique. Ce qu'il faut retenir c'est que le travail physiologique sous quelque forme qu'il se produise conduit l'individu à la fatigue au bout d'un certain temps. Donc au travail positif correspond une fatigue dite positive, au travail statique une fatigue statique et au travail négatif une fatigue négative. Si dans une même expérience les trois fatigues se produisent, elles s'ajoutent sans tenir compte des signes et la fatigue du sujet qui aura additionné ces trois fatigues se manifeste à l'ergographe par une diminution du travail positif inscrit sur le cylindre, sous la forme d'une ordonnée plus courte que la précédente.

COURBES

La courbe ergographique quoique n'étant pas la représentation du travail musculaire, mais celle du travail positif n'en est pas moins un miroir dans lequel on peut apercevoir l'individu qui a tracé la courbe sans pour cela prétendre qu'on le voit réellement. La courbe ergographique plus ou moins capricieuse dans sa limite supérieure, est arrêtée en bas par l'axe des abscisses sur lequel s'inscrit le temps et sur un côté, par l'axe des ordonnées sur lequel les chemins parcourus par le chariot viendront s'inscrire.

Pour certains physiologistes, cette courbe présente une

fixité constante pour un même individu, sa forme est toujours la même. Un sujet fatigué mais non épuisé donne une seconde courbe semblable à la première. En effet, Mlle Ioteyko, faisant faire à un individu des ergogrammes en série se succédant suivant un même intervalle de temps suffisant pour pouvoir reprendre le travail sans jamais supprimer la fatigue, nous dit : « J'ai obtenu pour un même individu, des courbes ayant toujours la même forme, c'est-à-dire semblables entre elles, et pour ce qui est des individus je les ai groupés en deux classes, les uns appartiennent au type inhibitoire, les autres au type dynamogène ; mais quels qu'ils soient, j'ai remarqué la constance pour chaque courbe du quotient de fatigue. » Ce quotient est $\frac{H}{N}$ dans lequel H représente la somme des longueurs inscrites et N le nombre de tractions. Ce quotient de fatigue, dit Mlle Ioteyko, ne se confond pas avec la fatigue.

La courbe par sa forme caractérise l'individu, mais la forme en restant la même est accompagnée de variation des abscisses et des ordonnées, ces variations caractérisent la fatigue individuelle.

Donc constante individuelle, notion de travail et de fatigue, voilà ce qui se dégage des courbes ergographiques de Mosso.

Dans une expérience ergographique à poids constant, le sujet donne à chaque instant l'effort le plus considérable qu'il peut jusqu'à arriver à cette sorte de parésie qui marque la fatigue, l'épuisement apparent du muscle. Le coureur entraîné, au début d'une course, ne sentira aucune gêne dans ses mouvements, il lui semblera même, comme au début des contractions à l'ergographe qu'il ne donne

pas tout ce qu'il peut, mais les derniers mètres lui sembleront pénibles. Cet exemple suffit à entraîner la conviction que l'ergographe de Mosso reproduit exactement les conditions ordinaires du travail en régime d'épuisement rapide.

Il semble donc que l'idée de fatigue puisse très grossièrement sortir de l'étude d'une courbe ergographique. Mais il y a deux sortes de fatigue, l'une dans laquelle le muscle

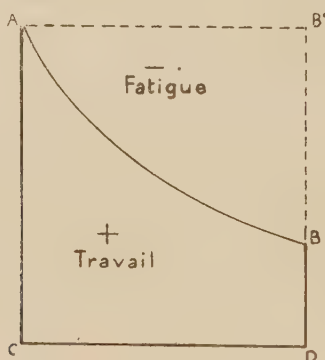


Fig. 1. — Courbe de fatigue.

se fatigue seul, l'autre dans laquelle la fatigue nerveuse accompagne et s'ajoute à la fatigue musculaire. Quelle est la part du muscle ? Quelle est la part des centres psychomoteurs ? Quelle relation y a-t-il entre ces deux fatigues ? Le problème est complexe et nous n'avons pas la prétention de le résoudre dans ce court travail.

Peut-on lire la fatigue sur les courbes ergographiques ? Il semble que la notion de fatigue doive être cherchée ailleurs que sur la courbe. Si la courbe ergographique expri-

me la série des travaux effectués jusqu'à la fatigue, tout ce qui se trouve sur la surface limitée par la courbe et les axes appartient au travail et ce qui revient à la fatigue doit être à côté du travail, mais ne doit pas se confondre avec lui. Deux sujets qui font le même travail dans le même temps ne se fatiguent pas également, ceci est un fait d'observation courante et nous n'avons même pas besoin de savoir que l'un travaille en S et l'autre suivant une droite, pour savoir que les deux fatigues ne sont pas égales.

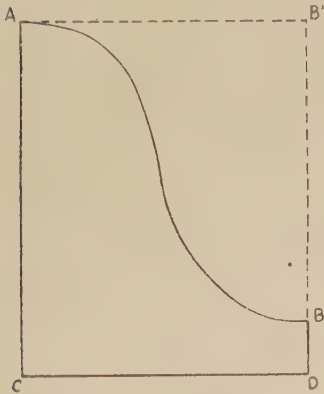


Fig. 2. — Courbe en S.

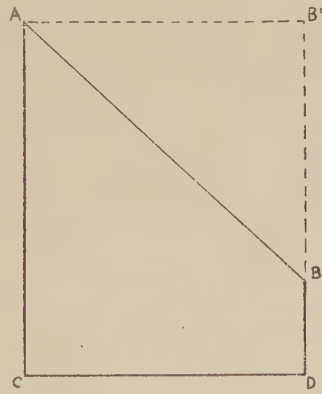


Fig. 3. — Courbe en ligne droite.

La fatigue étant quelque chose de relatif, doit toujours être ramenée au même individu pour avoir un sens. Il semble que si l'on peut comparer les travaux positifs entre eux pour deux individus, on ne doit pas user de la même liberté pour les fatigues, car la fatigue est relative et un individu ne rapporte sa fatigue qu'à lui-même. La notion de fatigue servira surtout à déterminer le rendement individuel pour chaque travail, cette notion tranchera la question des courbes ergographiques dans tous les cas.

APPLICATION DE LA METHODE ERGOGRAPHIQUE A L'ETUDE DE LA PETITE INSUFFISANCE SURRENALE

C'est indiscutablement à J.-P. Langlois que revient le grand mérite d'avoir le premier utilisé la méthode ergographique dans l'étude de l'insuffisance surrénale. Dès 1895, il signalait le fait que l'asthénie addisonienne s'accompagnait d'un épuisement anormalement rapide de la force musculaire : cette fatigabilité spéciale pouvant être mise en évidence par l'ergographe de Mosso. « Un Addisonien, dit J.-P. Langlois, est en effet, incapable de soutenir un effort musculaire prolongé, tandis qu'un neurasthénique, un asthénique par trouble thyroïdien ou hépatique ne s'épuisent pas aussi rapidement. Ce signe n'est cependant pas spécifique : on peut l'observer dans la myasthénie d'Erb-Goldflam, mais les autres symptômes de cette affection suffisent à la distinguer de la maladie d'Addison. »

En 1933, notre maître M. Stévenin et René Porak, reprenant la méthode ergographique, l'appliquent à l'étude de diverses affections endocriniennes, notamment à l'insuffisance surrénale ; ils essaient de préciser la méthode en vue d'obtenir un test pratique et facilement assimilable à la clinique.

Nous avons repris nous-même cette étude expérimentale à propos de quelques malades que nous avons eu à examiner et que nous soupçonnions d'être atteints d'insuffisance surrénale. Après de nombreux ergogrammes pratiqués sur des sujets normaux d'âge et de sexe différents, nous avons essayé d'amplifier le cadre de nos recherches, l'étendant à l'étude des asthénies d'origine endocrinienne.

Nous avons été ainsi amenés à perfectionner la méthode ergographique en vue d'obtenir un test précis et grâce auquel nous pouvons aujourd'hui diagnostiquer avec une assez grande précision la nature des diverses asthénies d'origine endocrinienne. Nous allons exposer ici et la méthode et les résultats obtenus notamment après les divers traitements employés ; l'ergographie constitue dans ce cas le meilleur moyen de contrôle de l'action des médicaments que nous possédions actuellement avec le métabolisme basal.

1. Technique des examens ergographiques successifs. —

Nous avons pratiqué les ergogrammes successifs sur des sujets n'étant pas à jeun, et placés dans des conditions telles, qu'elles évitent toute perte d'énergie et de force musculaire en dehors de l'examen ergographique proprement dit. Dans ces conditions, le malade exécute le travail qu'on lui demande de faire, à un rythme déterminé, la cadence étant donnée par un métronome qui bat à la vitesse de 60 à la minute. Le poids employé est de 2 kilogs ; le malade tire sur la cordelette en s'appliquant à suivre la cadence donnée par le métronome et en évitant de faire intervenir l'action des autres muscles fléchisseurs des doigts ; seul doit travailler le fléchisseur du médus et c'est ici qu'intervient le rôle important de l'expérimentateur qui ne doit pas perdre de vue un seul instant le malade, afin de remarquer d'une part sa mimique et d'autre part le moment où les autres muscles fléchisseurs des doigts viennent suppléer dans son travail le fléchisseur du médus ; dans ce dernier cas on arrête l'appareil et on calcule le travail fourni par le sujet en expérience.

On pratique ainsi trois examens successifs avec un intervalle de 5 minutes entre chacun d'eux, ce qui permet au sujet de se reposer et de repartir dans les mêmes conditions qu'avant le premier ergogramme. On compare les trois courbes entre elles et on peut à la suite de cette étude faite attentivement et minutieusement, tirer les conséquences qui vont suivre.

L'étude de la physionomie du sujet pendant qu'il exécute son travail à l'ergographe est certes d'un intérêt indéniable lorsqu'on veut faire de l'ergographie sur une grande échelle. Pendant que le sujet normal exécute son travail à l'ergographe, on ne note sur sa figure aucune modification traduisant la lutte de l'organisme contre un obstacle s'opposant à sa volonté. Chez les sujets atteints d'insuffisance surrénale à quelque degré que ce soit, on note au contraire sur leur figure des réactions très importantes et qui traduisent la gêne, la souffrance tant physique que morale qu'éprouvent ces sujets dans leur lutte contre un obstacle qui est en réalité très minime (2 kilogs). Au fur et à mesure que la fatigue les envahit, ces malades pâlisent puis le faciès devient crispé, ils font des efforts désespérés en essayant de tirer sur la cordelette et de soulever le poids, efforts qui deviennent pour eux de plus en plus pénibles et de moins en moins possibles. C'est alors qu'on voit survenir chez ces sujets un phénomène très important et d'origine nerveuse, c'est l'intervention des muscles de suppléance. Cette participation se voit très nettement sur la courbe ; alors que le sujet en expérience, après avoir inscrit un certain travail sur le graphique, commence à se fatiguer, ce qui, sur le graphique, se traduit par une baisse

très appréciable de l'amplitude des oscillations et alors qu'on s'attend à voir cette amplitude aller en diminuant jusqu'à rejoindre l'axe des abscisses, on voit brusquement l'amplitude des oscillations augmenter et le travail se poursuivre alors normalement pendant un temps assez prolongé. Ceci est dû à ce que le sujet sentant ses forces le trahir, fait appel à tout ce qui lui reste d'énergie en réserve. La conséquence de ce phénomène d'ordre psychique ne tarde pas à se faire sentir ; tous les muscles fléchisseurs des doigts se mettent à se contracter et viennent porter une aide précieuse au muscle fléchisseur du médius nettement en défaillance. Toute l'explication de ce phénomène psychique est là. Mais l'expérimentateur attentif ne peut être dupe de ces supercheries inconscientes : il doit arrêter l'appareil dès que ce phénomène est soupçonné participer à l'expérience ergographique ; d'autre part, il doit éliminer tous les sujets qui ne comprennent pas en quoi consiste exactement l'exercice de l'ergographe.

Une précaution utile à prendre au cours de l'expérience ergographique est la suivante : c'est de cacher le cylindre enregistreur à la vue du sujet en expérience ; car au cours de nos multiples examens, nous avons remarqué que certains sujets avaient leur attention fixée sur le cylindre enregistreur pendant qu'ils produisaient leur travail et dès qu'ils s'apercevaient que la courbe qu'ils inscrivaient était très diminuée par rapport à la précédente, ils faisaient intervenir tous les muscles fléchisseurs des doigts et essayaient par ce moyen détourné d'allonger la courbe et même d'en inscrire une autre qui soit plus longue que la précédente, mettant là une pointe d'honneur comparable à

celle que mettrait un champion de course à pied qui ne ménagerait aucune des ressources de son énergie physique, afin d'atteindre la ligne d'arrivée avant ses concurrents. Ceci étant dit, voyons maintenant quels sont les résultats que nous avons obtenus chez nos divers sujets en expérience, d'une part chez les sujets normaux et d'autre part chez ceux atteints d'asthénie de diverses origines.

Un sujet normal pratiquant une expérience ergographique, donne dans tous les cas une courbe toujours semblable à elle-même, remarquable par l'amplitude des oscilla-

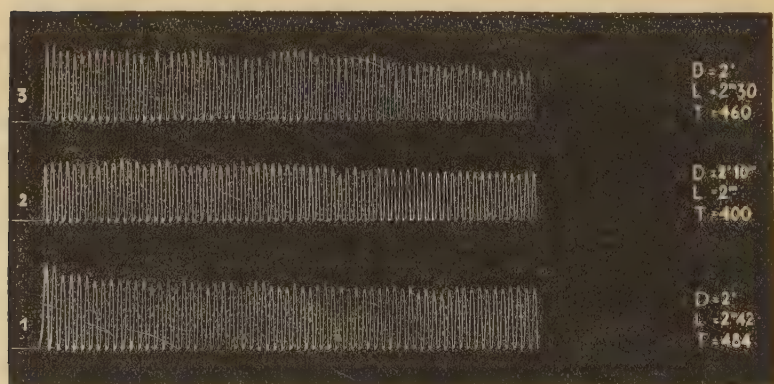


Fig. 4. — Tracés ergographiques chez un sujet normal.

tions toujours égales entre elles, par la longueur de la courbe, et enfin par le travail qui se montre toujours être supérieur à 200 kilogrammètres. De plus, on ne note pas de diminution appréciable sur les courbes 2 et 3, le sujet ayant récupéré dans l'intervalle des 5 minutes de repos

toute l'énergie qu'il a employée au cours de l'inscription graphique.

Dans les cas d'asthénie par *insuffisance thyroïdienne*, on



Fig. 5. — Mme S..., asthénie par insuffisance thyroïdienne, tracés ergographiques avant traitement opothérapique.

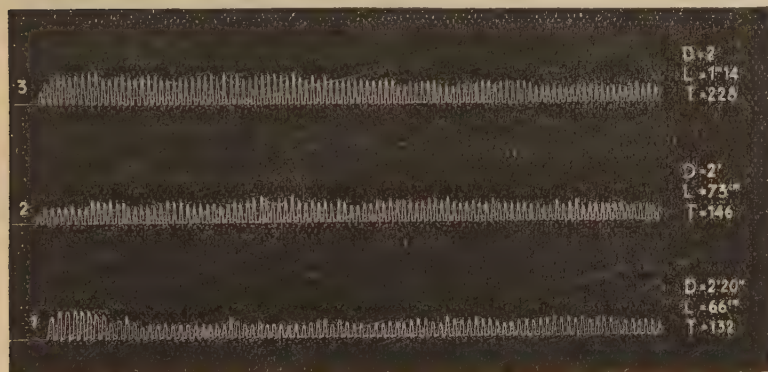


Fig. 6. — Mme S..., asthénie par insuffisance thyroïdienne, tracés ergographiques après traitement opothérapique.

remarque sur le tracé les caractéristiques suivantes : les mouvements sont lents, la hauteur des oscillations est très diminuée par rapport à celle du sujet normal, la longueur de la courbe est souvent supérieure à celle du sujet normal, mais en calculant le travail d'après la formule de Mosso ($T = p \times l$) on trouve que ces sujets fournissent un travail qui est diminué au moins de moitié par rapport au sujet normal. En somme, les asthéniques par insuffisance thyroïdienne exécutent à l'ergographe un travail remar-

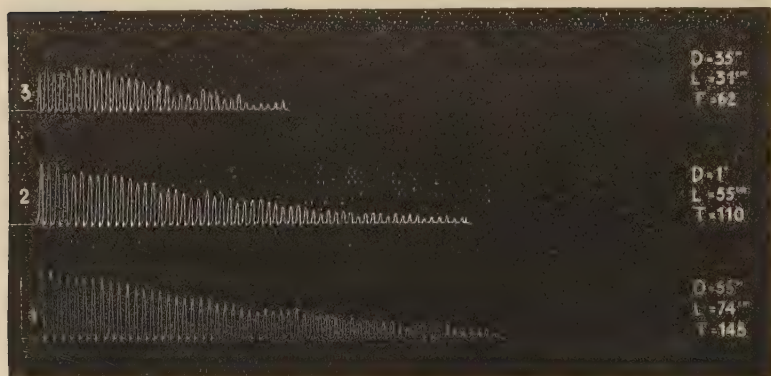


Fig. 7. — Tracés ergographiques type d'insuffisance surrénale.

quable par sa très longue durée, par la longueur de la courbe inscrite, mais ne produisant qu'un travail très faible ; ils travaillent à peu près dans la proportion de moitié par rapport au sujet normal.

Chez les *basedowiens*, l'asthénie se traduit à l'examen ergographique par un tracé remarquable par son irrégularité.

té ; sous une apparence d'hypertonie, les tracés successifs montrent au contraire la grande faiblesse des basedowiens.

Nous en arrivons maintenant à *l'asthénie d'origine surrénale*, celle qui nous intéresse le plus particulièrement. Alors que le tracé n° 1 semble chez ces sujets se rapprocher de celui du sujet normal, le tracé n° 2 et surtout le tracé n° 3 sont nettement diminués par rapport au tracé n° 1. Le travail est nettement diminué dans l'ensemble par

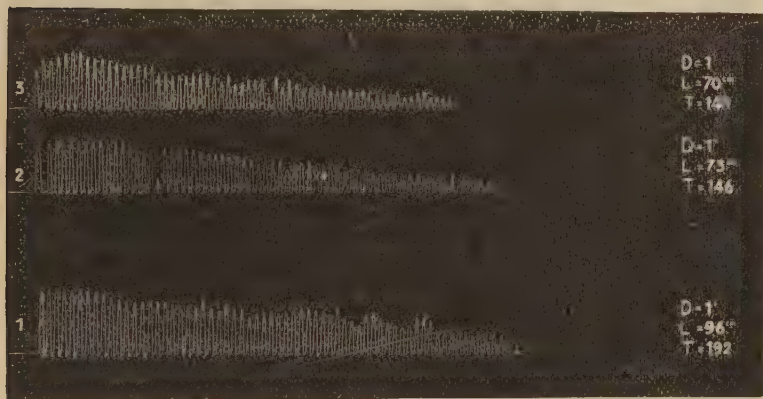


Fig. 8. — Mr. C..., asthénie par insuffisance surrénale légère, tracés ergographiques avant traitement.

rapport au sujet normal. La courbe n° 3 surtout est remarquable par sa très faible longueur, la chute rapide de la hauteur des oscillations, elle s'effondre rapidement et vient rejoindre l'axe des abscisses dans un temps minimum. L'allure de ces courbes indique l'épuisement ultra-rapide de ces sujets qui sont incapables de récupérer l'énergie dé-

pensée, après un temps d'arrêt pourtant assez long (5 minutes), leur indice de réparation musculaire étant très bas.

En dehors du diagnostic, l'ergographe doit surtout servir de contrôle au cours d'un traitement opothérapique.



Fig. 9. — Mr. C..., asthénie par insuffisance surrénale légère, tracés ergographiques après traitement opothérapique.

Nous avons eu l'occasion de revoir à trois mois d'intervalle un garçon traité pour une insuffisance thyroïdienne. Avant le traitement, le malade était incapable de soulever le poids de 2 kilogrammes, et même, avec 1 kilogramme, nous ne pûmes obtenir que deux ergogrammes de très courte longueur et dont le travail était très diminué. Dans chaque ergogramme, on notait une lenteur des contractions successives. Après trois mois de traitement le sujet soulevait facilement le poids de 2 kilogrammes et exécutait parfaitement le travail avec ce poids. Les flexions du médius étaient devenues plus rapides et le travail avait augmenté sensiblement. De même chez nos malades atteints de petite insuf-

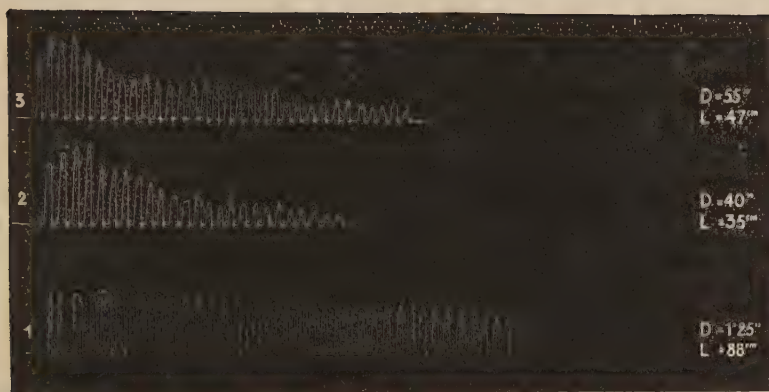


Fig. 10. — Mme F..., asthénie par insuffisance surrénale légère, tracés ergographiques avant traitement.

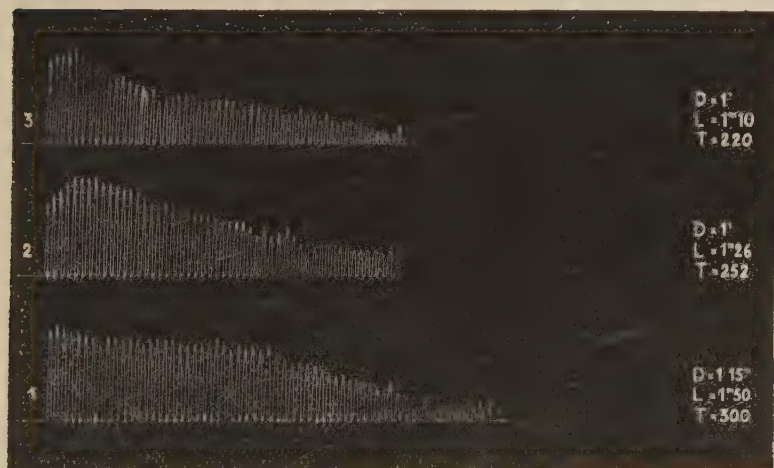


Fig. 11. — Mme F..., asthénie par insuffisance surrénale légère, tracés ergographiques au cours du traitement.

fisance surrénale et soumis au traitement opothérapique, nous avons noté une amélioration rapide de la force musculaire se traduisant à l'examen ergographique par des courbes allant en sens inverse de celles obtenues avant le

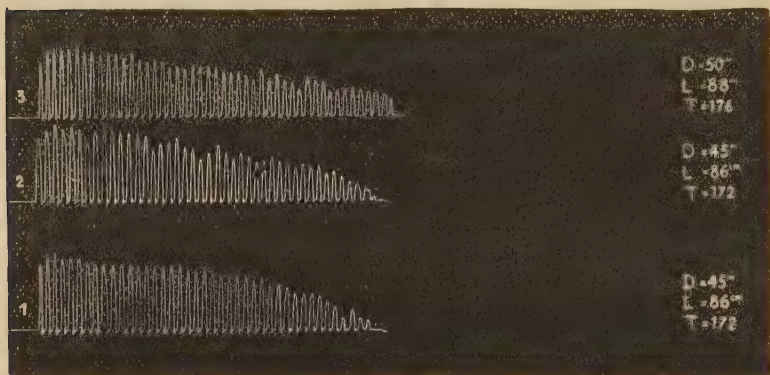


Fig. 12. — Mme F..., asthénie par insuffisance surrénale légère, tracés ergographiques après traitement.

traitement ; le travail, au lieu de diminuer, va en augmentant et souvent la courbe n° 3 donne une aire de fatigue inférieure à celle fournie par la courbe n° 1. On voit donc qu'une prescription opothérapique bien individualisée est suivie d'une augmentation de la force musculaire. Ainsi on possède grâce à l'ergographe un moyen de contrôle pharmacodynamique dont on aurait tort de se priver dans une branche de la médecine aussi complexe que l'endocrinologie.

2. ETUDE DU GLUTATHION SANGUIN CHEZ LES MALADES ATTEINTS DE SYNDROMES SURRENAUX

Les recherches physiologiques poursuivies depuis 1926 par Léon Binet en collaboration avec A. Blanchetière d'abord, A. Arnaudet et Georges Weller ensuite, semblent bien montrer que la capsule surrénale joue dans la genèse du glutathion. Nous résumerons d'abord les arguments de ces auteurs en faveur de pareille thèse.

1° De toute l'économie, la glande surrénale est l'organe le plus riche en glutathion réduit.

Les deux tableaux suivants sont démonstratifs à cet égard. Ils résument la moyenne des chiffres obtenus chez des chiens normaux, soit avec la méthode de H. E. Tunnicliffe, soit avec celle de J. Kühnau. Ces chiffres sont exprimés en milligrammes pour 100 de tissu frais.

	MÉTHODE DE TUNNICLIFFE	MÉTHODE DE KÜHNNAU
Glande surrénale	593	529
Foie	386	192
Rate	349	137
Rein	258	160
Pancréas	277	112
Poumon	98	53
Cœur	147	64
Muscle squelettique	79	34

2° La glande surrénale est capable d'assurer la synthèse du glutathion. — La perfusion des glandes surrénales, réalisée chez le chien avec du sang citraté additionné de cystéine et d'acide glutamique, amène une augmentation nette du glutathion réduit dans le liquide de perfusion et dans le tissu de la glande artificiellement irriguée.

Le perfusat présente alors une teneur en glutathion qui est au moins doublée par rapport au chiffre de départ. Dans la glande qui est perfusée, on relève des chiffres de 750, 714, 729, 781 milligrammes de glutathion, alors que dans la glande témoin dans les expériences correspondantes, renferme 555, 546, 488 et 455 milligrammes pour 100 grammes de glande. Le rein, perfusé dans des conditions identiques, n'a présenté aucune modification du taux de glutathion, ni dans le liquide de circulation ni dans l'organe expérimenté.

3° La teneur des glandes surrénales en glutathion ne varie pas parallèlement avec sa teneur en adrénaline. — L'ob-

servation a montré que des glandes surrénales appauvries en adrénaline conservaient un chiffre normal de glutathion réduit. Chez des chiens en tétanie parathyroprive, on note, au sixième ou au septième jour qui suit la parathyroprivation totale, un effondrement de la charge en adrénaline dans la glande surrénale ; la teneur en glutathion réduit ne bouge pas.

4° **La corticale paraît beaucoup plus riche en glutathion que la médullaire.** — Des essais histochimiques démontrent que la réaction au nitroprussiate de soude, sur des coupes de glandes surrénales congelées, est beaucoup plus intense au niveau du cortex que dans la zone médullaire (Léon Binet et A. Girard).

5° **Le taux du glutathion dans la capsule surrénale varie sous l'influence de divers facteurs biologiques.** — Des recherches ont permis de retenir quelques causes capables de déclancher des variations de taux du glutathion réduit dans les glandes surrénales. La dépancréatation totale est suivie d'une légère diminution du taux du glutathion réduit dans ces organes ; l'hyperthermie, déterminée par l'injection intraveineuse de dinitrophénol 1-2-4, est suivie d'une modification de même ordre, qui s'accompagne par ailleurs d'une élévation du nombre des enclaves lipoidiques dans la corticalité surrénale. Mais, à cause de l'intensité des variations, il importe de souligner l'action de la gravidité et de l'ovariectomie sur les chiffres de glutathion. La gravidité élève considérablement la teneur en glutathion réduit des glandes surrénales ; Léon Binet et ses collaborateurs ont relevé, au milieu de la gestation, des chiffres de

647, 700, 778, 786, 792 milligrammes pour 100. Inversement, l'ablation des deux ovaires amène un abaissement du chiffre du glutathion dans le tissu surrénal : 327 milligrammes pour 100 dans les glandes surrénales, chez une chienne opérée six mois auparavant.

Tels sont les faits qui nous ont paru pouvoir être réunis dans une étude d'ensemble. Ils ont donné lieu à des recherches complémentaires. A n'envisager que le problème du glutathion dans ses rapports avec la glande surrénale, soulignons les travaux de B. A. Houssay et P. Maz-zocco, qui ont insisté sur la haute teneur des glandes surrénales en glutathion chez le rat blanc et sur une élévation du taux du glutathion réduit dans les muscles squelettiques de cet animal après la double décapsulation.

Ces données physiologiques devaient amener à doser le glutathion dans le sang des addisoniens. La question a été posée en 1932 à l'Association des physiologistes de langue française à Lille, époque où Léon Binet et A. Arnaudet ont insisté sur une chute du glutathion sanguin chez deux malades atteints de maladie d'Addison. Mais la question méritait d'être reprise en utilisant des techniques plus spécifiques. Messieurs Léon Binet et Georges Weller ont bien voulu nous ouvrir la porte de leur laboratoire et nous aider dans cette partie du travail. Ils ont dosé pour nous le glutathion sanguin chez les malades qui nous intéressaient et nous exposerons et la technique et les résultats.

1. TECHNIQUE DU DOSAGE DU GLUTATHION REDUIT SANGUIN

On fait couler le sang directement dans un b cher pesé et contenant 10 cc. d'acide trichloracétique à 10 %. On prélève de 3 à 5 grammes de sang. Après la nouvelle pesée (pour déduire le poids du sang prélevé) on filtre le mélange à travers un filtre ordinaire plié. Le filtrat clair et incolore est transvasé dans un tube à centrifuger d'une capacité de 40 à 50 cc. On répète encore 3 fois l'épuisement du résidu sur le filtre, en employant 5 cc. d'acide trichloracétique à 10 % chaque fois. Les filtrats obtenus sont ajoutés au premier. A l'extra t ainsi obtenu on ajoute 4 gouttes d'une solution de bleu de bromo-thymol et on neutralise comme suit : on commence la neutralisation par une solution concentrée de soude caustique (1/2 en volume) en agitant constamment et quand l'acide est presque neutralisé on continue en versant goutte à goutte une solution de soude à 2 % (en volume) jusqu'au premier virage au bleu stable, 2 minutes environ. Ce virage est réalisé avec une seule goutte de soude à *deux pour cent*.

A l'extra t neutralisé on ajoute 2 cc. d'une solution de lactate de cadmium à 2 % et on ajoute quelques gouttes de la soude à *deux pour cent* jusqu'à nouveau virage au bleu stable. Après la formation et la déposition du précipité formé, on centrifuge la solution à grande vitesse, on décante le liquide surnageant et on dissout le précipité dans 10 cc. d'acide orthophosphorique à 10 %. A cette solution acide on ajoute un volume exactement mesuré d'une solution d'iode N/250 jusqu'à excès (le titre de la solution

d'iode est chaque fois vérifié par une solution d'hyposulfite de soude N/500 (préparé extemporarément). Au bout d'une minute on verse 2 à 3 gouttes d'empois d'amidon et on titre l'excès d'iode par l'hyposulfite de soude.

Le taux du glutathion réduit dans 100 grammes de tissu est calculé d'après la formule suivante :

$$T = \frac{(2n - n') \times 61,4}{P}$$

n = volume d'iode N/250 versé.
 n' = vol. d'hyposulfite N/500 versé.
 P = poids prélevé de tissu.

2. Étudié chez l'homme normal le sang exploré par la méthode précitée a une teneur en glutathion réduit qui pour 100 *grammes de sang* et exprimée en *milligrammes*, varie entre 18 *milligrammes* et 26 *milligrammes*. Que devient donc le glutathion réduit chez les malades que nous avons étudiés ?

Chez Monsieur D..., addisonien typique, nous avons relevé le chiffre de 6 *milligrammes* 17.

Chez Mr. Ch., addisonien, nous avons relevé à deux reprises des chiffres de 11 *milligrammes* et 12 *milligrammes*. Par ailleurs, chez d'autres malades atteints du syndrome surrénal léger (asthénie, hypotension, hypoglycémie, etc.), nous avons relevé une chute du glutathion, de l'ordre de ceux dont nous citons ici quelques exemples :

Mlle F.	8 milligrammes 43
Mlle De C.	8 milligrammes 70
Mlle H.	9 milligrammes 61
M. C.	13 milligrammes
Mlle G.	10 milligrammes 58
Mme L.	15 milligrammes 68

CONCLUSION. — Les chiffres que nous rapportons dans notre travail nous permettent d'affirmer l'existence d'une chute du glutathion dans le sang des *addisoniens*, et d'autre part nous avons pu noter également une chute du même ordre chez les malades atteints d'insuffisance surrénale légère.

3. APPLICATION DE LA METHODE INTERFEROMETRIQUE A L'ETUDE DE LA PETITE INSUFFISANCE SURRENALE

On sait que l'interférométrie endocrinienne consiste à rechercher dans le sérum les ferments de défense contre les diverses glandes.

Un extrait albumineux de glande, réduit en poudre sèche et ne contenant aucune trace d'humidité ou de substance soluble, est mis, à la dose de 5 mgr., en présence de 1/2 cmc. du sérum d'un malade. Si celui-ci contient un ferment de défense contre l'organe dont on lui présente l'extrait, il attaquera cette albumine insoluble et la réduira plus ou moins complètement en peptone. Cette peptone entrera en solution dans le sérum et augmentera ainsi sa concentration primitive d'autant de molécules que le ferment aura fourni de molécules de peptone, aux dépens de l'albumine du substrat. Cette augmentation de la concentration est mesurée à l'interféromètre par rapport à un témoin et exprimée en divisions de tambour (D. T.). Elle représente donc par un chiffre arbitraire la puissance du ferment contenu dans le sang. Cette évaluation numérique résulte d'une lecture sur un tambour divisé dont l'appareil est muni.

PRELEVEMENT DE SANG

Le prélèvement de sang doit être fait le malade étant à jeun depuis la veille au soir au moins. Cette précaution est importante pour éviter la lactescence du sérum d'une part, et, d'autre part, la présence dans celui-ci de peptones et de ferments provenant de la digestion. On doit éviter de faire des examens interférométriques chez les malades fébricitants ou cachectiques. La prise de sang sera faite avec l'asepsie la plus rigoureuse, une asepsie bactériologique stricte.

INTERPRETATION DES RESULTATS

Interprétation d'Abderhalden.

L'interprétation des résultats obtenus domine toute la question de l'interférométrie : elle a subi une évolution dont le terme n'est peut-être pas encore atteint.

Au cours de ses remarquables travaux sur les ferments de défense, Abderhalden a été amené à étudier la présence dans le sang de ferments contre les glandes endocrines. Il n'a pu constater leur existence dans le sérum qu'assez exceptionnellement et, en particulier, dans des cas où il existait une altération pathologique importante de la glande considérée. Ces faits, étudiés par la méthode de dialyse, confirment la thèse de l'auteur et démontrent que les ferments ne sont dirigés que contre les organes altérés qui, à la faveur de cette altération, sont devenus en quelque sorte étrangers à l'organisme.

Interprétation des résultats (d'après Hirsch).

Selon la technique classique, après le temps de séjour à l'étuve, on comparait à l'interféromètre le sérum témoin avec les sérums ayant attaqué les substrats. On obtenait ainsi une valeur différentielle brute qui représentait une concentration des sérums d'essai par rapport au témoin et qui était sensée représenter la valeur fermentative du sérum contre le substrat utilisé.

En opérant ainsi que 1.400 sujets, malades ou non, Hirsch et ses collaborateurs Zimmer, Lendel et Fellow avaient obtenu, avec cette technique, un certain nombre de valeurs moyennes pour quelques-unes des glandes principales. Ces valeurs moyennes affectaient dans leur ensemble une certaine fixité, tout au moins dans leurs rapports les unes avec les autres.

Les chiffres ainsi fournis par les auteurs ci-dessus étaient les suivants :

Hypophyse	9 D.T.
Thyroïde	18 D.T.
Thymus	12 D.T.
Glande génitale	17 D.T.
Glande surrénale	8 D.T.

On peut voir que les valeurs données pour l'hypophyse et la surrénale sont égales, de même que celles fournies pour la thyroïde et la glande génitale. On voit également que le premier groupe des deux glandes offre des valeurs moitié de celles données par le deuxième groupe. C'est à ces correspondances seulement que les auteurs allemands atta-

chaient de l'importance. Si toutes les valeurs étaient uniformément élevées ou uniformément abaissées, le cas restait normal. Si l'équilibre était rompu, la glande ou les glandes qui présentaient des valeurs hautes étaient considérées comme étant en dysfonction, celles qui présentaient des valeurs basses étant toujours normales.

Nous remarquerons en passant que les auteurs allemands, avec Hirsch, n'ont jamais poussé plus loin leurs interprétations et que seul le terme de dysfonction a été employé par eux, à l'exclusion d'hypo ou d'hyperfonction. Nous remarquerons également que pour eux, seules les valeurs hautes avaient un sens pathologique, les valeurs basses étaient toujours considérées comme normales. Il faut louer ces auteurs d'avoir toujours continué à garder cette prudente réserve dans leur interprétation.

Interprétation de Guillaumin.

En France, Guillaumin a pensé pouvoir conclure de ses examens qu'il existe une relation étroite entre les valeurs fermentatives élevées et l'hypofonctionnement glandulaire, entre les valeurs fermentatives basses et les états d'hyperfonction.

Théoriquement, cette conception va à l'encontre des principes édictés par Abderhalden. Pratiquement, les résultats qu'elle donne sont des plus discutables ; ils le sont d'autant plus que nombre d'endocrinologistes admettent que la dysfonction coïncide souvent avec l'hyper ou l'hypofonction. Enfin, elle manque aussi de base anatomique. Dans une publication récente de Mlle Basia Mazur, élève de

Hirsch, où l'on trouve fidèlement traduite la pensée de cet auteur, nous lisons d'ailleurs ces conclusions auxquelles nous sommes heureux de souscrire pleinement :

Nous ne croyons pas, comme nous l'avons exposé, qu'il est possible, au moyen d'opzimes actuellement utilisés, de déceler la présence des antiferments spécifiques dirigés contre les hormones glandulaires même, vu que par le fait même de la fabrication de ces opzimes tous les éléments autres que les albumines à molécules élevées des tissus cellulaires y manquent totalement...

L'élévation d'une courbe de dégradation, pour un organe malade donné, témoigne que les éléments cellulaires de cet organe ont pénétré accidentellement dans le sang. Ce n'est qu'indirectement que l'on peut déduire d'une dégradation interférométrique augmentée la déficience fonctionnelle de l'organe correspondant.

Notation et interprétation de Durupt.

L'exécution scrupuleuse de la méthode et un grand nombre de recherches scientifiques effectuées ces dernières années en France notamment par Durupt et Schlessinger ont apporté un certain nombre de faits qui ont jeté une vive lumière sur l'interprétation des résultats interférométriques. Il serait trop long de décrire même en les résumant tous les travaux qui ont mis en évidence les nombreuses causes d'erreur contenues dans le *modus* agrandi de la méthode primitive. Il sortirait également du cadre de ce travail de décrire la technique établie par Durupt pour éviter la plupart de ces causes d'erreurs. Qu'il nous suffise de

donner ici les conclusions auxquelles sont arrivés les auteurs et leur nouveau mode de notation. On verra que ce mode de notation s'éloigne sensiblement de celui qui a été employé en Allemagne. Il nous a paru justifié théoriquement par tous les principes connus de l'origine des ferments de défense. Il nous a paru également conforme aux résultats cliniques dans un grand nombre de cas que nous avons pu vérifier. C'est pour cette raison avant toute autre que nous avons adopté au cours de nos travaux cette dernière méthode (1).

DISPOSITIF D'EPREUVE ET NOTATIONS D'APRES DURUPT ET SCHLESSINGER

1. — Les valeurs fournies par le schéma de Lendel adopté jusqu'ici par tous les expérimentateurs, ne sont pas l'expression de l'action fermentative réelle des sérums sur les substrats, mais la résultante de deux actions : une action non spécifique physique des substrats sur les sérums dont la valeur est souvent bien plus élevée que l'action fermentative, et une action spécifique du sérum sur le substrat d'origine fermentative.

(1) Durupt et Schlessinger. — *Société de Biologie*, 21 Janvier 1933.

Le sang. *Revue de la Société Française d'Hématologie*, 2 mémoires. Mai et Juin 1933.

Durupt et Schlessinger. — *Fermentiforstung*, 1933.

Durupt. — *Acta Medica Latina*. Juin 1934.

2. — Les valeurs pathologiques élevées pour une glande, donnant au schéma un aspect anormal, sont donc dues à ce qu'à l'action physique qui est uniforme et constante, s'ajoute une action proprement fermentative variable.

3. — Dans ces conditions, si les chiffres donnés pour l'hypophyse chez les individus normaux sont la moitié de ceux fournis par la thyroïde, c'est que le substrat hypophyse absorbe généralement la moitié moins d'eau que le substrat thyroïdien.

On pourrait objecter que cette particularité, maintenant connue et admise, n'apporte aucun changement dans les résultats et qu'il suffit de considérer dans le schéma de Lendel les valeurs moyennes comme des valeurs à retrancher des résultats fournis.

Sans doute ce fait explique qu'avec un schéma faux on a pu, dans une certaine mesure et dans certains cas, aboutir à des conclusions conformes à la clinique. Mais, malheureusement le schéma de Lendel ne représente pas pour tous les substrats la partie non spécifique de leur action sur les sérums qui, en fait, varie suivant les échantillons. Il est donc impossible de considérer les valeurs données par ce schéma comme des points de départ pour l'interprétation des valeurs fermentatives, c'est-à-dire en quelque sorte comme des points de zéro. Les substrats, selon leur préparation, n'ont pas toujours la même action physique, l'hypophyse n'absorbe pas toujours la moitié moins d'eau que la thyroïde et, deux albumines thyroïdiennes ne présentent pas toujours le même pouvoir concentrateur sur les sérums.

4. — En présence d'un sérum normal, la valeur trouvée après vingt-quatre heures d'étude correspond, ou à peu de chose près, aux valeurs représentant l'absorption d'eau des substrats. L'action fermentative d'un sérum normal sur les substrats glandulaires est donc nulle, ou voisine de zéro.

5. — Quand la valeur de l'action d'un demi-centimètre cube de sérum sur cinq milligrammes de substrat, dépasse celle de l'action non spécifique ou substrat d'une valeur qui ne puisse être mise sur le compte des causes d'erreurs dues à la technique, on doit admettre qu'il existe des sérums contre le tissu glandulaire considéré et que ce tissu glandulaire ou, sous une autre forme, que les cellules qui constituent la glande sont altérées. C'est là toute la conclusion que les auteurs se permettent de formuler. Qu'en conséquence, il convienne d'orienter la thérapeutique vers la glande altérée, c'est évidemment la première intervention qui se justifie. Souvent, dans des cas, l'administration, par des voies diverses, des extraits de la glande envisagée a amélioré les symptômes présentés par les malades. Cette constatation, ajoutée aux résultats de l'enquête clinique et à ceux des diverses autres épreuves biologiques d'exploration des fonctions endocrines, a permis de penser qu'il s'agissait alors d'hypofonctionnement de la glande envisagée. En résumé, si on considère les valeurs obtenues on peut faire les observations suivantes d'après Durupt.

A. — Valeurs fermentatives élevées.

1° On trouve par exemple des valeurs fermentatives élevées pour le substrat thyroïdien dans certains états basedowiens. On ne peut pas dire dans ces cas qu'elles correspondent à des états d'hypofonction.

2° Des valeurs élevées se voient pour des organes sans fonction endocrine quand ces organes sont altérés. Ainsi les valeurs s'élèvent pour la vésicule biliaire dans le cas de cholécystite, pour la vessie dans le cas de cystite, pour l'utérus dans le cas de métrite.

3° Pour Abderhalden, les valeurs fermentatives s'élèvent dans le cas où les glandes sont altérées. C'est ce qui doit résulter de toutes les recherches au point où on en est actuellement.

B. — Valeurs fermentatives basses.

En ce qui concerne les valeurs fermentatives basses, non seulement ces valeurs ne sont pas en rapport avec des états d'hyperfonction, mais elles sont le plus souvent normales.

1° On a des valeurs basses inférieures à 4 pour l'ovaire avec le sérum d'homme, on ne conclut pas qu'il y a hyperfonction ovarienne.

2° On a des valeurs basses également avec tous les substrats d'organe non altéré, utérus, vésicule biliaire, etc... On ne conclut pas qu'il y a hyperfonction de ces organes.

3° Les femmes de 70 ans, très éloignées de la ménopause ou castrées depuis longtemps, ont des valeurs basses pour l'ovaire, on ne conclut pas qu'elles ont de l'hyperfonction ovarienne.

4° Dans les syndromes hyperfonctionnels thyroïdiens pour lesquels on a un test, le métabolisme de base, on ne trouve pas des valeurs basses pour la thyroïde normale.

5° Donc les valeurs basses ne sont pas des indices d'hyperfonction. Elles sont l'indice d'une absence d'altération

cellulaire des organes ou glandes. C'est l'opinion d'Abderhalden et de tous les auteurs allemands.

Selon nous, on doit donc considérer cette présence de ferments dans le sang contre la glande déterminée comme le signe d'une altération cellulaire correspondant à l'organe considéré.

Pour avoir des renseignements sur la nature de l'altération, il faut faire intervenir des substrats spécifiques correspondant aux diverses lésions de l'organe et voir contre lequel de ces substrats s'exerce le plus fortement l'activité fermentative.

Si l'on veut bien s'en tenir à ces propositions on sera à peu près sûr de ne pas s'égarer dans des diagnostics de pure fantaisie.

LA NOTATION ET INTERPRETATION INTERFEROMETRIQUE APPLIQUEE A LA GLANDE SURRENALE

Dans nos recherches interférométriques sur la surrénale nous avons utilisé les substrats de pièces des deux parties de la glande. Nous avons donc deux résultats, l'un se rapportant à la partie corticale, l'autre à la partie médullaire.

Les chiffres qui nous ont été donnés en divisions de tambour peuvent varier de 0 à 10 et les valeurs au-dessous de 4 ont été considérées par nous comme normales, c'est-à-dire correspondant à des glandes non altérées.

Il semblerait a priori que l'intensité de cette altération soit proportionnelle à l'abondance des ferments de défense. Ce fait correspond à des considérations théoriques mais n'a pu être démontré cliniquement. C'est au contraire l'observation inverse qui paraît avoir été faite, tout au moins en ce qui concerne les grosses altérations de la maladie d'Addison. Dans quelques cas de maladies d'Addison typiques et anciennes, Durupt a constaté pour la surrénale des valeurs interférométriques normales.

Que conclure de ce fait ? Doit-on admettre que la lésion glandulaire était spécifique et ne pouvait être décelée que par la mise en œuvre de substrats spécifiques ou que la lésion ancienne n'était plus en évolution et ne donnait plus lieu à la formation de ferments de défense ? Cette dernière

hypothèse nous paraît plus satisfaisante. Une surrénale détruite depuis 10 ans et qui serait formée d'un tissu cicatriciel de nature conjonctive n'a plus aucune raison de donner des ferments de défense antiglandulaires puisqu'il n'y a plus de déchets glandulaires à résorber. La valeur interférométrique pour la surrénale sera donc normale et cela n'empêche pas qu'il y aura cliniquement des signes importants d'insuffisance surrénale. On peut rapprocher ce fait de celui signalé également par Durupt se rapportant aux femmes de 80 ans. Chez quelques-unes de ces femmes à ovaires sclérosés on obtient des valeurs interférométriques normales pour la glande génitale tandis que sur les femmes à la ménopause les valeurs sont le plus souvent élevées. Pour qu'il existe des ferments de défense antiglandulaires il nous semble donc qu'il soit nécessaire que la lésion qui leur donne naissance soit en évolution.

Nous avons commencé nos recherches interférométriques sur les petites insuffisances surrénales avec un certain scepticisme et nous devons à la vérité de dire que nous n'étions guère encouragé dans cette voie par les biologistes eux-mêmes qui se narguaient de nos examens.

Nous pensions que ces petites insuffisances correspondaient plus à des troubles fonctionnels qu'à des lésions véritables. L'interférométrie semble nous avoir montré d'une part qu'elle était une méthode sensible, d'autre part que ces troubles fonctionnels reposaient sur un processus organique décelable.

Quelle peut être la nature de la lésion organique ? Nous ne pouvons formuler à ce sujet aucune hypothèse. Nous

pensons même que des lésions de simple congestion ou d'anémie commandées ou non par un système sympathique altéré sont susceptibles de donner interférométriquement les mêmes résultats, qu'une altération d'origine infectieuse ou toxique.

4. L'HYPOGLYCEMIE PROVOQUEE PAR INJECTION INTRAVEINEUSE D'INSULINE

Plusieurs auteurs ont étudié depuis quelques années les réactions provoquées dans l'organisme par l'injection d'insuline et ont essayé de formuler une épreuve diagnostique, véritable « test de tolérance à l'insuline ». Il semble que ce soit à Lyman, Nichols et Mac Cann que revient le mérite d'avoir étudié les premiers l'action de l'insuline par la voie intraveineuse (ils en injectaient de 2 à 5 unités), mais leur étude ne comporte ni graphique, ni tableau numérique des résultats obtenus.

L'année suivante (1924) Raab étudia cinq individus normaux ou soi-disant tels, au moyen d'une injection intraveineuse de 20 unités. Puis d'autres auteurs, Bodansky et Simpson, Czepai et Ernst, reprirent l'étude de la question avec des doses moindres, les premiers avec 2 unités, les autres avec $1/15^e$ d'unité par kilogramme de poids corporel.

Sendrail dès 1928 utilisait $1/2$ unité par kilogramme, mais recourait à la voie intramusculaire. Enfin Norgaard et

Hess Thaysen (1929), dans un important mémoire, précisèrent les modalités de l'épreuve, donnèrent les types de courbes obtenues chez les sujets normaux ou diabétiques.

Dès 1930, Marcel Labbé, Escalier et Pierre Urhy, reprennent cette étude chez toute une catégorie de sujets étudiés à la Clinique médicale de la Pitié, la technique employée par ces auteurs est la suivante.

TECHNIQUE

Le patient doit être à jeun, au repos musculaire, en position clinostatique depuis au moins une heure, et en équilibre thermique, toutes conditions nécessaires pour éviter des variations de la glycémie. Sendrail dit très justement qu'il faut réclamer, pour cette épreuve, autant de rigueur qu'il est classique de le faire pour l'établissement d'un métabolisme de base.

Les injections d'insuline ont toujours été pratiquées par la voie endoveineuse ; ces auteurs ont choisi, comme dose-standard, 12 unités d'insuline. L'emploi d'une seringue spéciale directement graduée en unités facilite la mesure exacte de la quantité prélevée. La glycémie fut mesurée par la micro-méthode de Bang, mise au point par H. Labbé et Fl. Nepveux, l'emploi de cette micro-méthode permettant de pratiquer la série des prises nécessaires en un temps relativement restreint.

20 prises, au total, sont effectuées :

2 à jeun dont on prend la moyenne ; puis après l'injection intraveineuse de l'insuline :

9 prises échelonnées de cinq en cinq minutes.

4 prises échelonnées de dix en dix minutes.

5 prises échelonnées de quinze en quinze minutes, ce qui représente une durée d'épreuve de deux heures trois quarts.

Il a semblé préférable à ces auteurs de prendre une dose fixe, dont les effets sont parfaitement comparables, plutôt que de la proportionner au poids du sujet ; toutefois, chez une petite malade âgée de 14 ans, ces auteurs ont employé une quantité moindre d'insuline (6 unités).

L'injection est habituellement bien supportée, et si parfois on voit apparaître quelques incidents : sensation de faim intense, sueurs, lipothymies, ils ne sont jamais ni sérieux, ni durables, tout au moins chez les sujets normaux ; en tout cas, l'absorption d'une quantité minime de sucre ou d'eau sucrée y met rapidement fin.

Les phénomènes le plus communément observés débuts brusquement : le malade présente une sensation de malaise intense, le corps se couvre de sueurs, le visage devient vultueux, parfois un peu cyanotique, le pouls reste le plus souvent régulier, la tension artérielle stable. Ces auteurs n'ont jamais remarqué de manifestations convulsives, ni de perte de connaissance, mais bien une sorte d'état d'hébétude, le tout cédant rapidement, dans les cas les plus impressionnants, à l'ingestion du sucre.

RESULTATS OBTENUS

La courbe est établie en portant en ordonnée les variations de glycémie en centigrammes pour 1.000 et en abscisse, le temps en minutes. Elle comporte deux segments : l'un descendant et le second ascendant, avec retour, habituellement au point de départ initial.

Tout d'abord, la ligne de descente s'amorce après une brève réaction d'hyperglycémie, le plus souvent peu mar-

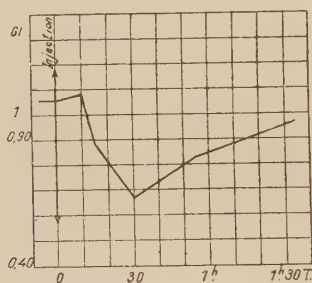


Fig. 13. — Courbe d'hypoglycémie normale.

quée, mais que les auteurs ont constamment retrouvée chez les sujets normaux : niée par Sendrail, elle a été signalée par Muller et Petersen, Depisch et Hasenohrl, Hess Thaysen et Norgaard, Jonesco, Casmulesco et Tomesco, Rathery.

La chute glycémique est assez brutale et se fait en un temps variant de trente à quatre-vingt-dix minutes (moyenne trente-cinq minutes), l'abaissement de la glycémie va-

riant de 0 gr. 25 à 0 gr. 65 (moyenne de 0 gr. 48) dans sept cas étudiés par Marcel Labbé et ses collaborateurs.

La deuxième partie de la courbe présente une réascension dont le profil est en général divisé en 2 portions : l'une de montée assez rapide, l'autre de montée secondaire beaucoup plus lente. Il n'y a toutefois là rien d'absolu ; ces auteurs ont trouvé, à plusieurs reprises, des lignes de réascension assez régulières qui les invitaient à ne pas généraliser cette notion due aux auteurs scandinaves. La glycémie initiale est atteinte à nouveau de soixante-cinq à cent trente-cinq minutes après l'acmé de la chute.

Ces auteurs ont constamment, chez les sujets normaux, retrouvé cette allure de courbe ; il importe de signaler, dès maintenant, que dans certains états morbides, liés à des troubles endocriniens, la ligne ascendante peut être à peine amorcée, l'acmé de la chute glycémique non atteinte à la fin de l'épreuve. La courbe étant ainsi obtenue, il est facile d'en calculer les éléments principaux.

C'est tout d'abord la flèche d'hypoglycémie, qui représente la différence entre le niveau de la glycémie initiale et celui de la glycémie la plus basse ; le rapport de ce chiffre à celui de la glycémie de départ donne un pourcentage variant entre 35 et 60 pour 100.

Il a semblé préférable à ces auteurs d'essayer de faire intervenir la notion de durée de la chute, soit en rapportant ce pourcentage à l'unité de temps (index d'assimilation des auteurs scandinaves), soit en calculant l'aire du triangle d'hypoglycémie par analogie avec la méthode d'hyperglycémie provoquée. Le premier mode leur a fourni des chiffres variant entre 0,73 et 1,85 (moyenne 1,58).

Le deuxième mode leur a donné des aires variant de 0,168 à 0,690 (moyenne 0 cmq 424).

En pratique, mérite d'être retenu essentiellement l'abaissement de la glycémie pour cent ; élément que l'on pourra calculer dans la majorité des cas sur les résultats obtenus dans les délais de l'épreuve.

On peut donc conclure que l'injection intra-veineuse d'insuline chez le sujet normal produit des variations glycémiques qui oscillent entre des limites assez fixes et dont l'étude graphique fournit des courbes assez semblables entre elles, et surtout, comme nous le montrerons plus loin, très différentes de celles que l'on obtient chez les sujets atteints d'insuffisance surrénale légère : leur seul aspect permet de les reconnaître avant même le calcul de leurs éléments fondamentaux, ces derniers fixant les limites de réaction normale à l'injection d'insuline.

APPLICATION DE LA METHODE A L'ETUDE DE LA PETITE INSUFFISANCE SURRENALE

L'hypoglycémie est considérée par la plupart des auteurs comme un des indices les plus importants de l'hypoépinéphrie. Bierry et Malloizel, ayant pratiqué une décapsulation bilatérale chez des animaux, avaient trouvé, trois heures plus tard, un abaissement modéré de la glycémie ; de même Hédon et Giraud, Porgès, Pico Estrada, Geiger et Szirtes.

Au cours de la maladie d'Addison, l'hypoglycémie a été également retrouvée par Porgès, Bernstein, Longcope, Achard et Thiers, Rowntree, qui notent des glycémies comprises entre 0,47 et 0,91. Bang qui a observé un chiffre de 0,25, Forchbach et Séverin un chiffre de 0,12. Rosenow et Jaguttis, passant en revue les cas publiés, en concluent que, dans la moitié des cas, la glycémie est inférieure à 0,60. Marañon a étudié la glycémie de 32 addisoniens : dans 3 % des cas elle était supérieure à 1 gr. 20 ; dans 25 % des cas, comprise entre 0,90 et 1 gr. 20 ; dans 75 % des cas inférieure à 0,90.

Ainsi, bien qu'elle n'y soit pas constante, l'hypoglycémie se rencontre dans l'insuffisance surrénale plus que dans n'importe quelle autre affection.

On a dit également que les addisoniens réagissaient difficilement à l'ingestion des sucres, et qu'ils présentaient à leur égard une tolérance exagérée, mais on n'en a point apporté de preuves démonstratives.

En fait, la réaction la plus caractéristique de l'insuffisance surrénale a été mise en lumière par Marañon : elle consiste dans une sensibilité excessive à l'insuline. Il suffit d'injecter à un addisonien une dose même faible d'insuline pour voir se produire une hypoglycémie intense et parfois dangereuse : malaise extrême, sueurs, hébétude, lipothymies, subcoma, nécessitant d'urgence l'administration de glycose et d'adrénaline. Les expériences de Marañon ont été vérifiées par Marcel Labbé. Un de ses malades, chez lequel nous avons eu l'occasion de pratiquer des examens ergographiques successifs et qui accusait une fatigabilité du type surrénalien, montra une hypersensibilité manifeste à l'insuline, et l'injection intra-veineuse de 12 unités d'insuline fit tomber la glycémie de 0,68 à 0,14 (abaissement de 79 %), en même temps que le sujet présentait un état presque syncopal. Cette hypersensibilité à l'insuline, jointe à la fatigabilité d'un type particulier et à l'hypoglycémie constante, permit d'établir pour ce malade le diagnostic d'hypoépinéphrie.

Nous avons, de notre côté, injecté de l'insuline à nos malades que nous supposons être atteints de petite insuffisance surrénale. Ces injections n'étant pas sans danger par la voie intra-veineuse, vu les accidents même mortels que l'on peut quelquefois observer chez certains sujets particulièrement sensibles à l'insuline, nous avons préfé-

ré pratiquer ces injections par la voie intramusculaire. Nous avons mesuré la glycémie par la méthode de Beau-doin d'abord, par la micro-méthode de Bang ensuite. La glycémie mesurée à jeun chez nos malades, ne nous a pas paru être très abaissée ; la plupart d'entre eux avaient une glycémie qui variait entre 0 gr. 90 et 1 gr. pour 1.000. Par contre, l'injection d'insuline provoquait chez ces sujets une chute de la glycémie variant de 65 % à 70 % en moyenne ; en même temps que la chute de la glycémie on pouvait noter chez ces sujets parallèlement une chute de la tension artérielle et un ralentissement du pouls. Nous avons été obligés de pratiquer chez quelques malades une injection d'adrénaline en même temps que l'administration de glycose par voie buccale, en raison de l'état lipothymique dans lequel ils se trouvaient à la suite de l'injection d'insuline. Nous concluons donc que le test de l'hypoglycémie provoquée à l'insuline appliqué à l'étude de la petite insuffisance surrénale est un test qui a une valeur certaine tant au point de vue du diagnostic de cette affection, de même qu'elle peut servir à contrôler les effets d'une cure opothérapique. Nous ne pouvons cependant pas passer sous silence les inconvénients que présente cette méthode, les malades ayant subi cet examen et qui n'ont pas présenté d'accidents immédiats, se sentant très incommodés durant la journée et présentant des bouffées de chaleur, des sueurs, une sensation de mal lypothymique extrêmement désagréable. Il faut donc être très prudent au cours de cet examen ; pratiquer l'injection d'insuline par voie intra-musculaire et avoir soin de le faire très lentement, tout en surveillant de très près le malade. Il faut

avoir également à portée de la main la médication d'urgence (adrénaline, glucose, campho-spartéine) et ne pas hésiter à la mettre en œuvre dès que le sujet est en état lythymique. On évitera ainsi des accidents, au cours de cet examen qui n'est pas, ainsi qu'on peut s'en rendre compte par cet exposé, sans danger pour le malade.

TROISIÈME PARTIE

OBSERVATIONS

Obs. I. — Mr. C..., âgé de 29 ans, ouvrier mécanicien, nous est adressé le 28 Mai 1934 à la consultation d'endocrinologie par son médecin pour des troubles glandulaires probables, le malade présentant une asthénie très marquée et par ailleurs un engraissement considérable.

Le malade nous raconte que depuis un an il a engraisé de 29 kilogs, sans faire un régime excessif.

Par ailleurs, se couchant tous les soirs de bonne heure, le malade ressent au réveil une fatigue extrême avec difficulté à quitter le lit ; il accuse une céphalée en casque, une torpeur qui lui donnent l'impression de n'avoir pris aucun repos et qu'il aurait besoin d'un supplément de sommeil. Cet état va en se dissipant dans la journée, pour recommencer le soir et se continuer dans la nuit. L'insomnie est assez fréquente, avec par moments des cauchemars. Le malade a bon appétit, mais présente après les repas de la flatulence gastrique, avec bouffées de chaleur et somnolence post-prandiale ; on ne note pas de constipation. On note une apathie physique et intellectuelle considérables ; le malade est incapable de fournir un travail demandant un effort continu. Au bout d'une demi-heure de travail (le malade est ajusteur de bielles), le malade est épuisé et une pause assez longue lui est nécessaire afin de récupérer ses forces, chose qui ne lui arrivait pas auparavant. Le malade dont le caractère était assez gai sent qu'il va sombrer dans la neurasthénie sans pouvoir en expliquer le motif.

L'inappétence génitale est complète.

On note chez lui de l'hypothermie ; sa température oscille aux alentours de $36^{\circ}4-36^{\circ}7$; il accuse souvent du refroidissement des extrémités alternant avec de la moiteur.

Le malade a facilement des crampes à la face postérieure des cuisses, survenant à la marche, et au niveau des épaules particulièrement au niveau des deltoïdes, après un travail manuel.

On ne note, dans ses antécédents, aucune maladie infectieuse grave en dehors d'un paludisme contracté il y a quelques années, sans crises actuellement.

A l'examen physique, on note :

Cœur : régulier, bruits mous. Pouls à 70.

Tension artérielle au Vaquez est : Mx 11 — Mn 8.

L'examen du réflexe oculo-cardiaque montre chez ce malade une vagotonie très nette, pouls avant la compression = 70, pouls pendant la compression = 40, revenant ensuite lentement à la normale.

L'abdomen est souple, pas de pigmentation. Douleurs bilatérales dans les régions lombaires.

Foie et rate normaux.

On note une grande atrophie des masses musculaires. La peau lache et se laisse plisser facilement.

Urines : pas de sucre ni albumine.

Nous pratiquons chez ce malade les examens suivants :

Un métabolisme basal qui est normal (+ 10 %).

Un examen interférométrique, qui ne montre pas chez lui de trouble de la glande surrénale.

L'hypoglycémie provoquée par injection intramusculaire d'insuline (12 unités) donne un abaissement de la glycémie de 70 %.

Un dosage de glutathion dans le sang donne 13 milligrammes pour 100.

Le Bordet-Wasserman dans le sang donne un résultat négatif.

Les examens ergographiques pratiqués en série, montrent chez ce malade une fatigabilité très grande et très rapide. Le travail correspondant à chacune des trois courbes étant le suivant : T1 = 192 kgms, T2 = 146 kgms, T3 = 140 kgms.

Le malade est soumis à un traitement énergique, à l'opothérapie surrénale per os et en injections.

Nous le revoyons le 7 juillet 1934 ; à ce moment le malade a reçu 6 injections intramusculaires de une ampoule de 0 gr. 75 de cortico-surrénale (1), et un flacon d'exo-surrénine per os.

On note une amélioration considérable de l'état général ; le malade a un meilleur appétit, la flatulence post-prandiale diminue. Il n'a plus d'étourdissements, plus de torpeur matinale, le sommeil est redevenu normal. Le travail physique ne fatigue plus le malade et se fait d'une façon normale sans intervalles de repos. L'apathie intellectuelle a disparu ; le malade travaille avec entrain ; le soir après le repas il travaille dans son jardin ; il peut veiller facilement. La mélancolie a disparu, le malade accuse de l'euphorie, et dit avoir repris nettement goût à la vie.

Les tracés ergographiques pratiqués le 7 juillet 1934 montrent une amélioration très nette de la force musculaire, sans fatigabilité. L'indice de réparation musculaire est devenu normal et les tracés obtenus vont en sens inverse de ceux obtenus avant le traitement ; ils vont en augmentant au lieu d'aller en diminuant. On a ainsi un travail : T1 = 154 kgms, T2 = 232 kgms, T3 = 258 kgms, ce qui tend tout à fait vers la normale.

Le malade que nous avons revu plusieurs mois après était complètement guéri, très reconnaissant, et n'avait pas eu besoin de reprendre d'extraits surrénaux.

Obs. II. — Mr. P..., 34 ans, aide-cuisinier, hospitalisé en chirurgie pour une fausse crise d'appendicite, nous est adressé pour l'examiner au point de vue surrénalien.

Le malade raconte que depuis deux ans et demi il souffre de l'estomac ; crampes survenant par crises à n'importe quel moment de la journée, environ 7 crises dans la journée, s'accompagnant d'éruciations avec hyperchlorhydrie, sans vomissements. Ces crises étaient calmées par les alcalins (bicarbonate de soude).

Le malade maigrissait progressivement, 3 kilogs en un an, et accusait en outre une asthénie très marquée surtout le soir et le matin au réveil, avec une apathie intellectuelle très marquée et une tendance mélancolique nette.

(1) Pour cette observation comme pour les suivantes, nous avons utilisé les ampoules de cortico-surrénale Byla.

A la suite d'un régime qu'il suivit, le malade constata que les crises gastriques avaient diminué, mais l'asthénie n'avait aucune tendance à disparaître.

Nous examinons le malade le 19 mars 1934, nous trouvons :

Un faciès amaigri, pigmenté, les conjonctives légèrement décolorées, pas de nodosités de Bouchard.

Cœur : éretisme cardiaque. Pouls = 70.

Tension artérielle au Vaquez Mx 9 1/2 — Mn 7 1/2.

L'examen du réflexe oculo-cardiaque montre une vagotonie marquée, le pouls baisse de 70 à 45 pendant la compression des yeux.

On ne trouve pas chez lui de ligne blanche ; par contre on trouve un dermographisme très marqué.

Le foie déborde légèrement le rebord costal ; le malade a des crises urticariennes assez fréquentes.

Au point de vue digestif, l'appétit est normal en dehors des crises, constipation habituelle et opiniâtre.

A l'examen de l'abdomen, on trouve une douleur nette au niveau de l'angle colique droit.

L'examen radioscopique du tube digestif montre un estomac hyperkinétique, sans image d'ulcus visible. On ne trouve pas de parasites dans les selles.

Nous pratiquons chez ce malade des examens ergographiques en série, qui montrent une fatigabilité nette et rapide.

Un examen interférométrique pratiqué en avril 1936 montre une dysfonction très importante de la surrénale médullaire. Les chiffres obtenus sont les suivants :

Hypophyse antérieure	2,0
Thyroïde	5,8
Testicule	5,8
Surrénale corticale ..	4,4
Surrénale médullaire	6,2

L'épreuve de l'hypoglycémie provoquée par injection d'insuline intra-musculaire, donne un abaissement de 68 %.

Le malade est soumis au traitement opothérapique par les extraits de glande surrénale. Exo-surrénine per os et 12 injections de une ampoule de 0 gr. 75 de cortico-surrénale tous les deux jours.

Le 12 juin 1934 nous revoyons le malade ; l'amélioration est considérable ; l'appétit est excellent, les forces reviennent en même temps que disparaît la fatigabilité, le sommeil est normal. Les tracés erographiques se rapprochent de la normale sans cependant l'atteindre complètement. Par la suite le malade se maintient en bonne condition physique en employant au cours des périodes de dépression l'opothérapie surrénale per os.

Obs. III. — Mlle G..., 15 ans 1/2, envoyée par un dispensaire le 21 juin 1934 pour être examinée du point de vue endocrinien.

La malade se plaint depuis 2 ans d'une fatigue générale ; elle se sent plus fatiguée au réveil que le soir. Vers 6 ou 7 heures de l'après-midi l'état physique est à peu près normal puis au moment de se coucher elle est envahie par une torpeur qui se continue la nuit et qui est au maximum le matin au réveil. Elle accuse en outre une apathie intellectuelle, sans troubles de la mémoire, mais impossibilité de fournir un travail cérébral de longue durée ; elle est arrêtée au cours de ce travail par une céphalée intense qui l'oblige à s'étendre pour se reposer.

L'appétit est diminué, somnolence post-prandiale avec distension gastrique et aérogastrie. La malade a des douleurs lancinantes dans la région lombaire, survenant à n'importe quel moment de la journée. L'insomnie est fréquente avec cauchemars ; la tendance à la mélancolie est nette. La malade se réveille souvent dans la nuit accusant des douleurs dans tout l'abdomen, avec sueurs froides, pâleur marquée surtout à la face, nausées sans vomissements, sensation lypothymique.

A l'examen : le faciès est pâle, amaigri.

Cœur : régulier, pouls à 68.

L'examen du réflexe oculo-cardiaque montre une vagotonie très marquée, chute du pouls de 68 à 44 ; la malade accuse une sensation lypothymique très nette allant presque jusqu'à la syncope.

On ne trouve pas chez elle de raie blanche.

Les poumons sont normaux.

Au niveau de l'abdomen on note une hyperesthésie cutanée très marquée, avec une douleur profonde à la pression.

Le foie est normal ; pas de sensibilité dans la région appendiculaire. On note une tendance nette à la constipation avec alternatives de diarrhée et de constipation.

La malade a eu ses premières règles à 12 ans, régulières avec souvent plusieurs jours d'avance ; pendant les périodes d'asthénie les règles deviennent très peu abondantes et très douloureuses.

Dans ses antécédents on note une rougeole, une coqueluche, les oreillons ; une gastro-entérite, du paludisme, en bas âge.

En juin 1933, dysenterie amibienne avec présence d'amibes dans les selles ; traitée par des injections d'émétine et de yatrene, semble être guérie depuis.

L'examen du métabolisme basal pratiqué chez cette malade en juillet 1934 montre une diminution de — 25 %.

L'examen interférométrique montre une dysfonction nette de la surrénale corticale :

Hypophyse totale	4,0
Thyroïde	3,8
Ovaire	3,4
Surrénale corticale	5,2
Surrénale médullaire	3,6

Le dosage du glutathion dans le sang donne un chiffre de 10 mgrs. 58 pour 100.

Les examens ergographiques pratiqués à ce moment montrent une fatigabilité très nette et très rapide.

La malade suit un traitement comprenant de l'Exo-surrénine per os et 12 piqûres de corticale surrénale de une ampoule de 0 gr. 75 tous les deux jours.

Le 20 août 1934, on note une amélioration considérable de l'état général ; la fatigue matinale disparaît, l'appétit est excel-

lent, la digestion normale sans flatulence post-prandiale ; augmentation de poids de 2 kilogs en 21 jours.

Le 15 septembre 1934, après arrêt du traitement, les céphalées matinales reviennent, l'appétit diminue un peu, somnolence, apathie physique et intellectuelle, surtout après le repas de midi ; pas d'amaigrissement, urticaire à la suite d'ingestion de poisson ou d'œufs.

La malade reçoit à ce moment 15 injections de Cystéine intramusculaire à raison de une ampoule tous les 2 jours.

Le 15 octobre, grosse amélioration de l'état général, tous les troubles ont disparu.

Le dosage du glutathion dans le sang donne un chiffre de 14 mmgr. pour 100.

Le métabolisme basal est devenu normal — 4 %, sans traitement par les extraits thyroïdiens.

Depuis, l'état général se maintient aux alentours de la normale.

Obs. IV. — Mlle F..., âgée de 26 ans, début le 13 juillet 1933 ; vient consulter pour amaigrissement important, une tachycardie permanente avec un pouls battant à 100 pulsations à la minute, légère exophtalmie bilatérale, pas de goître, très nerveuse avec insomnie fréquente, crises de sueurs profuses dans la journée.

La malade a été réglée pour la première fois à l'âge de 13 ans ; normales d'abord, les règles deviennent irrégulières par la suite et peu abondantes. On note en outre une asthénie très marquée, datant depuis des années, se manifestant surtout le matin au réveil et se dissipant dans la journée pour recommencer le soir et se continuer la nuit. L'apathie intellectuelle est très marquée avec troubles de la mémoire, le caractère est triste ; la malade se fatigue au moindre effort, à la marche, à la simple station debout.

Dans ses antécédents, on note un rhumatisme fruste en bas âge, la malade a eu les oreillons, des angines ; l'hérédité névropathique est nette.

A l'examen, on trouve au cœur, un rétrécissement mitral.

La tension artérielle est de Mx 13 — Mn 8 ; les poumons sont normaux ; on note une tendance à la constipation ; les réflexes rotuliens sont vifs.

Le métabolisme basal pratiqué le 17 juillet 1933, montre une augmentation de + 20 %. On institue un traitement par la solution de lugol et des calmants du sympathique.

Le 16 octobre 1933, la malade est améliorée au point de vue nerveux, elle ne maigrit pas, le métabolisme basal est devenu normal + 1 % ; seule persiste l'asthénie avec grande fatigabilité et l'irrégularité des règles, la TA a baissé Mx 11 1/2 — Mn 6. Nous pensons alors à une atteinte probable de la surrénale et pratiquons chez elle tous les tests surrénaux. L'ergographie montre une fatigabilité nette et rapide, le dosage du glutathion dans le sang donne un chiffre très bas 8 mmgr. 43 pour 100.

L'épreuve de l'hypoglycémie provoquée à l'insuline, montre un abaissement de la glycémie de 70 %.

L'interférométrie donne les chiffres suivants :

Hypophyse totale	3,0
Thyroïde	4,2
Ovaire	4,2
Surrénale corticale	3,2
Surrénale médullaire	5,0

Enfin, la recherche du réflexe oculo-cardiaque montre une vagotonie très marquée.

Nous instituons un traitement opothérapique sous forme d'Exo-surrénine per os et des injections intra-musculaires de corticale surrénale, 0 gr. 75 tous les 2 jours. Après un traitement comprenant 6 injections de cortico-surrénale et un flacon d'Exo-surrénine, on note une amélioration considérable de l'état général ; le lever matinal est parfait, l'apathie intellectuelle disparaît en même temps qu'augmente nettement la force physique, contrôlée à l'ergographe et qui nous montre des tracés se rapprochant nettement de ceux du sujet normal. Nous arrêtons alors le traitement par les extraits surrénaux et instituons un traitement à la cystéine, sous forme d'injections intra-mus-

culaires, une injection tous les 2 jours de une ampoule contenant 0 gr. 10 de cystéine. Après 6 injections, l'amélioration tant au point de vue physique qu'intellectuel est remarquable. Les tracés ergographiques sont tout à fait normaux, la tension artérielle est normale Mx 13 1/2 — Mn 7 1/2. Le glutathion sanguin a légèrement augmenté, il est de 10 mmgr. p. 100. Les règles sont plus régulières, l'appétit et le sommeil sont normaux. Depuis, l'état de la malade n'a pas subi de changement notable ; durant les périodes de fatigue due au surmenage, la malade tire les plus grands bénéfices de l'opothérapie surrénale per os, ce qui constitue pour elle, dit-elle, un aliment de soutien et énergétique de premier ordre.

Obs. V. — Mlle B..., âgée de 17 ans, consulte le 31 mai 1934 pour asthénie très marquée, difficulté très grande à quitter le lit le matin, troubles du sommeil avec cauchemars, très nerveuse, crises de pleurs et de rire, instabilité de caractère, l'apathie intellectuelle est considérable, de même on note une fatigabilité très marquée à l'effort. Ces troubles datent depuis un an.

Dans les antécédents de la malade on note : une rougeole, coqueluche, entérite en bas âge, un mal de Pott dorsal à l'âge de 5 ans, une ascite avec péritonite tuberculeuse probable à 5 ans. Les premières règles sont apparues à l'âge de 13 ans, régulières et abondantes au début, elles sont devenues depuis un an très peu abondantes et ne durent qu'un seul jour.

A l'examen, on note de l'érétisme cardiaque, la tension artérielle est de Mx 12 — Mn 7, aux poumons on note une respiration rude aux sommets avec expiration soufflante, le tube digestif est normal. Une radiographie pulmonaire montre un hile chargé du côté droit avec arborisation vasculaire, les sommets sont normaux. Le métabolisme basal pratiqué le 11 juin 1934 est normal + 7 %. L'interférométrie ne montre pas de modification de la surrénale. Le dosage du glutathion sanguin est normal, 19 mmgr. 46 p. 100. Les examens ergographiques en série montrent une fatigabilité nette et très rapide.

Nous instituons chez cette malade un traitement opothérapique per os, une cuillerée à dessert d'Exo-surrénine aux repas du matin et de midi. Quinze jours après la malade qui a pris 2 flacons d'exo-surrénine est nettement améliorée. L'appétit est excellent, le sommeil normal et le lever du matin se fait sans aucune difficulté. L'apathie intellectuelle disparaît, on note de

l'euphorie, une tendance à l'embonpoint. La fatigue musculaire a tendance à disparaître, les courbes ergographiques montrent une diminution de la fatigabilité avec tendance nette vers la normale.

Le 5 juillet 1934, nous revoyons la malade dont l'état général est stationnaire. Les règles sont devenues normales comme abondance et régulières.

Obs. VI. — Mlle B..., âgée de 27 ans, femme de chambre, nous est adressée le 31 mai 1934, par un dispensaire où elle était en traitement pour une affection pulmonaire, sans bacilles dans les crachats. En juillet 1933, la malade a été opérée pour une appendicite aiguë, à la suite de l'opération elle fait une broncho-pneumonie. Depuis, elle se plaint d'une fatigue extrême, ayant son maximum le matin avec difficulté à quitter le lit, troubles du sommeil, tendance à la neurasthénie, fatigabilité très rapide à l'effort avec sueurs, essoufflement.

A l'examen, on note de l'érétisme cardiaque, une tension artérielle basse Mx 9 — Mn 6. Les poumons sont normaux. Constipation habituelle, anorexie. Les tracés ergographiques pratiqués chez cette malade montrent une fatigabilité nette et rapide. Le glutathion sanguin est normal 24 mmgr. 33 p. 100, l'interférométrie donne les chiffres suivants :

Hypophyse totale	3,6
Thyroïde	4,0
Ovaire	4,0
Surrénale corticale	4,4
Surrénale médullaire	4,2

L'opothérapie par les extraits surrénaux instituée chez cette malade sous forme d'Exo-surrénine, donne une amélioration considérable de l'état général, la fatigue disparaît progressivement et la malade peut reprendre son travail qu'elle avait été forcée d'interrompre.

Le 10 juillet 1934, la malade présente un état général très bon,

on note de l'euphorie, une augmentation du poids. Les tracés ergographiques se rapprochent nettement de la normale.

Obs. VII. — Mlle de C..., âgée de 16 ans 1/2, vient consulter le 24 mai 1934, pour un petit goître ayant tendance à augmenter de volume, sans tremblement, ni palpitations, sans tachycardie, le pouls bat à 70 pulsations à la minute. Pas de troubles des règles, lesquelles sont régulières et assez abondantes. La malade se plaint d'une asthénie très marquée surtout le matin, l'apathie physique et intellectuelle est considérable ; somnolence post-prandiale et dans la journée, sommeil agité, maigreur très accentuée. Dans ses antécédents on ne note pas de maladies infectieuses importantes. Le métabolisme basal pratiqué le 7 juin 1934 montre une diminution — 12 %. Les tracés ergographiques montrent une diminution considérable de la force musculaire avec fatigabilité nette et très rapide. Le dosage du glutathion sanguin montre un chiffre très bas 8 mmgr. 70 p. 100.

Nous instituons un traitement opothérapique associé poudre de thyroïde 0 gr. 05 tous les 2 jours et Exo-surrénine deux cuillerées à dessert par jour. Amélioration très nette de l'état général, l'apathie intellectuelle disparaît, le lever matinal est normal, la fatigabilité diminue. Nous arrêtons l'opothérapie thyroïdienne et surrénale et nous instituons un traitement par la cystéine, une ampoule intra-musculaire de 0 gr. 10 de cystéine tous les deux jours. L'amélioration de l'état général est considérable, la fatigue disparaît complètement, plus de somnolence, l'appétit est excellent, on note de l'euphorie. Les tracés ergographiques montrent la disparition de la fatigabilité ; le glutathion sanguin monte à 14 mmgr. p. 100 ; cet état se maintient depuis 6 mois durant lesquels la malade n'a plus ressenti aucune fatigue ni physique ni intellectuelle.

(Observation personnelle de M. Stévenin.)

Obs. VIII. — Mme F..., âgée de 46 ans, se plaint depuis très longtemps de fatigue intense, survenant surtout le soir, troublant son sommeil avec sensation d'angoisse fréquente et sueurs nocturnes. L'appétit est diminué, on note une apathie intellectuelle très marquée, une fatigabilité à l'effort très anormale, une tristesse habituelle. En septembre 1931, un métabolisme basal

pratiqué chez la malade avait montré une diminution de — 15 % ; elle avait été traitée par des sédatifs nerveux.

L'angoisse disparaît, la malade augmente de poids, mais la fatigue persiste toujours et avec la même intensité, sa tension est basse Mx 9 — Mn 6. Un traitement comprenant 15 gouttes d'adrénaline par jour et une série d'injections de sérum névrosthénique n'améliorent pas la malade.

En juillet 1933, nous examinons la malade et pensons à une atteinte surrénale probable. Nous pratiquons chez elle des tracés ergographiques en série qui montrent une fatigabilité très grande et très rapide ; un examen interférométrique donne les chiffres suivants :

Hypophyse totale	3,6
Thyroïde	3,4
Ovaire	4,4
Surrénale corticale	5,2
Surrénale médullaire	5,0

Nous prescrivons à la malade de l'Exo-surrénine à raison de deux cuillerées à dessert par jour. Quinze jours après, l'amélioration est considérable, la fatigue disparaît, l'appétit est excellent, l'apathie intellectuelle disparaît, la malade est euphorique ; les tracés ergographiques montrent une amélioration très nette de la force musculaire, les tracés se rapprochent sensiblement de ceux du type normal. La tension artérielle remonte Mx 11 — Mn 7 et a tendance à rester stationnaire.

Depuis, la malade prend un flacon d'Exo-surrénine tous les mois, sa tension oscille entre 10 et 11 pour la maxima, la minima reste invariablement à 7. Cependant, l'apathie physique et intellectuelle a complètement disparu et la malade peut travailler normalement, ce qui représente pour elle le facteur le plus important au point de vue social.

(Observation personnelle de M. Stévenin.)

Obs. IX. — Mr. V..., âgé de 21 ans 1/2. Le 30 mars 1934 se plaint de fatigue physique et intellectuelle depuis l'âge de 13 ans, avec anorexie sans amaigrissement, insomnie fréquente,

sommeil agité, fatigue matinale très accentuée avec grosse difficulté à quitter le lit. Ajourné pour asthénie et hypotension.

A l'examen : teint mat très accentué, langue saburrale, le cœur et les poumons sont normaux, la tension artérielle est basse Mx 11 — Mn 7, les tracés ergographiques montrent une fatigabilité marquée et très rapide.

Le 3 mai 1934, après un traitement par l'adrénaline, 20 gouttes par jour et des injections de corticale surrénale Choay à raison de une injection tous les 4 jours, on ne note aucune amélioration. Le malade est forcé d'abandonner ses études.

Le 12 mai 1934, le malade dit se sentir moins fatigué. Un métabolisme basal pratiqué à ce moment montre un abaissement de — 8 %.

Le 16 mai 1934, on recommence un traitement par les mêmes extraits surrénaux, une injection tous les 2 jours et en plus de l'Inogyl.

Le 7 juin 1934, aucune amélioration de l'état général, la fatigue matinale persiste, l'apathie intellectuelle est considérable, la tension artérielle reste stationnaire.

Le 12 octobre 1934, après un séjour dans le Midi, le malade se sent moins fatigué, a meilleur appétit, la tension artérielle est toujours basse Mx 11 — Mn 6. Le malade reprend ses études.

L'examen interférométrique donne les chiffres suivants :

Hypophyse antérieure	3,0
Thyroïde ..	4,6
Testicule	3,6
Surrénale corticale	4,6
Surrénale médullaire	4,0

Le malade est assez indocile et ne suit plus de traitement très régulier.

(Observation personnelle de M. Stévenin.)

Obs. X. — Mlle H..., âgée de 35 ans, consulte le 19 mars 1934 pour amaigrissement très important, asthénie très marquée surtout le matin avec difficulté de quitter le lit. Douleurs gastriques fréquentes sans vomissements.

Dans ses antécédents on note un ictère catarrhal à l'âge de 13 ans ; depuis, la malade souffre du foie avec crises d'urticaire. La malade a été réglée pour la première fois à l'âge de 13 ans, très irrégulièrement ; métrite chronique avec pertes blanches abondantes ; petit fibrome utérin ; retards ou arrêts des règles de 15 jours à 3 semaines par périodes.

A l'examen, la langue est un peu scrotale, les dents chevauchent ; chapelet costal ; estomac dilaté avec clapotis, la constipation est opiniâtre. Le cœur et les poumons sont normaux, la tension artérielle est basse Mx 8 — Mn 6. La recherche du réflexe oculo-cardiaque montre une vagotonie très marquée allant jusqu'à la suspension du pouls pendant la compression. La réaction de Wasserman est négative dans le sang.

On prescrit un traitement comprenant de la génatropine, de la solution de Hayem et du stovarsol.

Le 18 juin 1934, on note une augmentation de poids de 2 kilogs. Le réflexe oculo-cardiaque est normal. La malade se plaint d'une fatigue extrême, la tension artérielle est de Mx 7 1/2 — Mn 5. On prescrit des calmants du sympathique *Passiflora-Cratægus*.

Le 11 juillet 1934, le réflexe oculo-cardiaque montre une vagotonie nette avec abaissement du pouls pendant la compression de 72 à 48. La fatigue persiste toujours avec autant d'intensité. On pratique à ce moment chez elle un examen ergographique qui montre une fatigabilité très nette et rapide. Le dosage du glutathion sanguin donne le chiffre de 9 mmgr. 61 p. 100. On prescrit de la génatropine, cinq jours par mois, et de l'Exo-surrénine 10 jours par mois.

La malade est très améliorée par ce traitement et son état semble se maintenir.

Obs. XI. — Mr. B..., âgé de 9 ans 1/2, vient consulter le 14 mars 1934 pour de l'asthénie, très marquée le matin, avec apathie intellectuelle très marquée, aucune aptitude à fournir un travail cérébral quelconque, tendance aux lipothymies nette.

A l'examen faciès pâle, cachectique, frilosité des mains et des pieds, pas de végétations adénoïdes, les testicules sont petits ; la compréhension est lente, pas de troubles de la mémoire.

Le cœur et les poumons sont normaux, le tube digestif est normal, l'anorexie est assez marquée, pas de constipation. La tension artérielle est basse Mx 10 — Mn 7 en position assise, et Mx 8 1/2 — Mn 6 en position couchée.

Les tracés ergographiques pratiqués le 24 mars 1934 montrent une fatigabilité nette et rapide. L'examen du métabolisme basal est normal — 5 %. Le dosage du glutathion sanguin donne un chiffre normal, 23 mmgr. p. 100.

L'interférométrie donne les chiffres suivants :

Hypophyse totale	3,6
Thyroïde	5,0
Thymus	4,0
Testicule	4,4
Surrénale corticale	4,2
Surrénale médullaire	5,0

On prescrit de l'Exo-surrénine, une cuillerée à dessert à chaque repas ; 15 jours après, l'amélioration est nette, l'appétit revient, le lever matinal est plus facile, l'aptitude au travail est nette.

Obs. XII. — Mme M., âgée de 49 ans, consulte le 7 novembre 1935 pour un petit goître, s'accompagnant de tachycardie, le pouls bat à 96 pulsations à la minute ; bouffées de chaleur fréquentes, grande nervosité.

La malade se plaint en outre d'une grande fatigue matinale survenant au réveil, s'accompagnant de maux de tête qui durent toute la journée. ; nausées et vomissements muqueux par moments, la constipation est opiniâtre.

La malade n'a plus ses règles depuis un an et demi.

A l'examen, on note un petit goître adénomateux au niveau du lobe droit du corps thyroïde, pas d'exophtalmie, ni tremblement, léger amaigrissement.

Le cœur est normal, la tension artérielle est de Mx 11 — Mn 6, le foie et les poumons sont normaux.

La radio du tube digestif montre une ptose gastrique assez importante.

Les réflexes rotuliens sont vifs. On ne note pas de mélanodermie.

Un examen du métabolisme basal pratiqué le 19 novembre 1935 montre une augmentation de + 35 %.

L'asthénie intense que présente cette malade nous fait penser à une atteinte des surrénales et un examen ergographique pratiqué chez elle le 26 novembre 1935 montre une fatigabilité très marquée et très rapide.

Le dosage du glutathion sanguin montre un abaissement très net 90 mmgr. p. 1000.

Nous prescrivons à la malade 20 gouttes de lugol par jour, 2 cuillerées à dessert d'Exo-surrénine une à chaque repas et le soir des calmants du système nerveux Passiflora-Cratoégus.

Le 27 décembre 1935, le dosage du glutathion sanguin montre une augmentation très nette 205 mmgr. p. 1000.

Le 2 janvier 1936, amélioration considérable de l'état général. Le sommeil est normal, la fatigue matinale a disparu, on note de l'euphorie, la malade travaille de bon cœur dit-elle. Enfin la tension artérielle remonte Mx 12 1/2 — Mn 9.

Obs. XIII. — Mme L..., âgée de 36 ans, vient consulter le 9 avril 1934 pour un petit goître, sans exophtalmie ni tachycardie, ni amaigrissement. Depuis un an la malade se plaint d'une fatigue intense, survenant le matin au réveil, allant en se dissipant pour recommencer le soir et se continuer dans la nuit. L'appétit est normal, la constipation est habituelle. L'apathie intellectuelle est très marquée, la malade ne peut pas fixer son attention longtemps sur un même objet. On note une tendance à la mélancolie très nette. Réglée régulièrement depuis l'âge de 13 ans, les règles deviennent très peu abondantes depuis environ 2 ans.

Dans les antécédents de la malade on note une sciatique double il y a 3 ans et dont la malade se plaint encore. Une réaction de Bordet-Wasserman pratiquée à ce moment donna un résultat négatif.

A l'examen, le cœur et les poumons sont normaux, le pouls bat à 70 pulsations à la minute. La tension artérielle est de Mx 13 — Mn 9. Les réflexes rotuliens sont vifs.

Le 15 avril 1934, un examen de métabolisme basal pratiqué chez cette malade donne un résultat normal — 7 %.

Un examen ergographique montre une fatigabilité très marquée et très rapide.

L'épreuve de l'hypoglycémie provoquée par injection de 12 unités d'insuline intra-musculaire montre un abaissement de la glycémie de 80 %.

Le dosage du glutathion sanguin donne un chiffre de 15 mmgr. 68 pour 100.

Nous instituons chez cette malade le traitement par les extraits surrénaux, 2 cuillérées à dessert par jour d'Exo-surrénine.

La malade est très améliorée par le traitement et son état se maintient depuis.

Obs. XIV. — Mr. P..., âgé de 39 ans, ancien sportif, vient consulter le 6 août 1935 pour de l'asthénie datant depuis deux ans. Cette asthénie est d'un type spécial et nous fait penser d'emblée à une atteinte surrénale. Le malade, fort intelligent, nous fait un récit détaillé, par écrit, de l'histoire de sa maladie:

« Ancien sportif, taille 1 m. 87, poids 90 kilogs. Sports pratiqués : bicyclette, rugby, football, athlétisme (course à pied et lancer).

» Rien à signaler jusqu'en 1928 où je remarque une grande émotivité à la moindre contrariété. Au fur et à mesure, ma difficulté dans le travail augmente, lentement mais de façon régulière. Perte de la mémoire surtout à partir de 1933. Travail particulièrement intense depuis 1930 avec préparation d'un concours. Je ne puis guère dormir qu'à partir de 23 heures, je me réveille dans le cours de la nuit (rêves fréquents et de natures diverses), je me rendors volontiers vers 6 heures 30 ou 7 heures, et je ressens beaucoup de peine à me lever le matin ; j'ai les jambes lourdes au lever (engourdissement), je suis plus fatigué au lever qu'au coucher. Le soir, surtout depuis 1933, il m'arrive de m'endormir en lisant ou en étudiant (même lorsqu'il s'agit de livres qui m'intéressent particulièrement). Dans le même temps, je suis obligé de porter des lunettes, sans lesquelles il m'est à peu près impossible de lire. Je ne me sens pas malade, mais fatigué, et de plus en plus, je réagis de moins en moins malgré tous mes efforts.

» J'aime beaucoup la pêche et avant 1923, je me levais facilement à 3 heures du matin pour aller pêcher ; depuis 1928, après avoir préparé mes engins la veille au soir, je me réveille dans la nuit à l'heure fixée pour le départ à la pêche, mais je ne me sens pas le courage de partir, je me rendors.

» J'éprouve toujours un grand délassement à passer le dimanche au grand air.

» Je n'ai eu comme maladie infectieuse que la « grippe espagnole » en 1918 ; j'ai été au front pendant 3 ans et 8 mois sans maladie importante, cependant j'ai été évacué en septembre 1916 pour sciatique double, dont je ne me ressens plus actuellement.

» Au cours des différents repos que j'ai eus depuis février 1935, j'ai toujours évité de me fatiguer en prenant les médicaments qui m'avaient été prescrits (acide phosphorique, phosphoxyl, cachets de sanguil, Pancrinol, Crinosthényl), je n'ai ressenti aucune amélioration, sauf lorsque j'ai absorbé des cachets de poudre de surrénale et de poudre interstitielle en 1934. Bons résultats avec la cystéine Byla et l'Exo-surrénine, mais j'ai toujours les jambes lourdes et ne suis pas capable de faire un effort physique prolongé ; j'éprouve d'une façon permanente le besoin impérieux de me reposer, même dans le cours de la journée, ce qui ne m'arrivait jamais. Je mange normalement et bois peu ; j'éprouve le besoin de travailler, je commence, mais m'arrête peu après ; je me lasse trop rapidement. Le climat qui me convient le mieux est celui du Midi. Je supporte très bien la grosse chaleur, mais supporte difficilement le froid, même léger.

» Actuellement encore, mon pouls s'élève rapidement de 64 à 118 pulsations après un effort d'une demi-heure. Je suis très essoufflé si je cours ou même si je monte une vingtaine de marches un peu rapidement. A l'âge de 18 ans je faisais deux parties de rugby (180 minutes d'un sport très dur), sans peiner.

» Le moindre bruit qui me surprend me cause un violent choc très rapide, très aigu, mais passager (exemple : une grenouille qui saute dans l'eau pendant que je marche au bord de l'eau). »

A l'examen du malade, nous trouvons :

Cœur : normal, la tension artérielle nettement abaissée Mx 7,5 — Mn 5, les poumons sont normaux, le foie et le tube di-

gestif sont également normaux ; les réflexes sont normaux. La réaction de Wasserman dans le sang est négative. Les examens ergographiques pratiqués chez ce malade nous montrent une fatigabilité très nette et très rapide. Le dosage du glutathion sanguin donne un chiffre abaissé soit 164 mmgr. p. 1000.

Le malade reçoit à ce moment 6 injections intra-musculaires de une ampoule de cystéine, tous les 2 jours. Puis il prend 3 flacons d'Exo-surrénine per os, suivi de 6 injections de cystéine.

Le 7 octobre 1935, l'état général est considérablement amélioré, l'appétit est excellent, la fatigabilité a un peu diminué.

La tension artérielle est remontée Mx 12 — Mn 8.

Le dosage du glutathion sanguin : 189 mmgr. p. 1000.

Le 6 novembre 1935, le malade a repris de l'Exo-surrénine per os, 3 flacons.

La tension artérielle est de Mx 12 — Mn 9.

L'ergographe montre une fatigabilité persistante.

Le 24 décembre 1935, le malade a eu 12 injections de corticale surrénale, à raison de une ampoule de 0 gr. 75 tous les 2 jours, en outre un milligramme de strychnine par jour et du sympathil le soir au coucher.

L'état général est notablement amélioré, la fatigabilité tend à disparaître.

Nous avons laissé ce malade nous relater avec minutie son comportement morbide et ses réactions aux divers agents thérapeutiques, ce qui nous a permis de vérifier la part souvent importante des troubles psychiques associés au syndrome d'insuffisance surrénale.

Obs. XV. — Mr. C..., âgé de 24 ans, vient consulter le 20 novembre 1935 pour les troubles suivants : le malade accuse une fatigue physique et intellectuelle très marquée datant depuis 2 mois environ. Cette asthénie a son maximum le matin au réveil, avec difficulté à quitter le lit ; torpeur et aboulie qui vont en se dissipant dans la journée, pour reprendre le soir et se continuer jusqu'au matin ; troubles de la mémoire très marqués, impossibilité de fixer son attention sur un même objet ou

un même sujet. Le malade perd confiance en lui-même, manque d'énergie, et a du dégoût pour tout ce qu'il entreprend ; tendance nette à la neurasthénie.

Pas de troubles de l'appareil génital.

Dans ses antécédents on trouve, une scarlatine à l'âge de 13 ans, une blennorrhagie sans séquelles.

Le malade a été réformé pour albuminurie orthostatique.

A l'examen : le cœur est normal, la tension artérielle Mx 14 — Mn 9.

Les poumons, le foie et le tube digestif sont normaux.

Un examen interférométrique pratiqué chez ce malade ne montre pas de trouble de la glande surrénale.

Par contre, les tracés ergographiques montrent une fatigabilité très nette et très rapide.

Le dosage du glutathion sanguin, donne un chiffre nettement diminué 75 mmgr. p. 1000.

Le métabolisme basal est légèrement diminué — 11 %.

Nous prescrivons chez ce malade des injections de corticale surrénale, 0 gr. 75 tous les 2 jours, et en même temps des calmants du sympathique.

Au bout de la troisième injection, l'état général s'est nettement amélioré ; l'apathie intellectuelle tend à disparaître, de même la fatigue physique est moins marquée, le sommeil est normal, la mélancolie tend à disparaître, le malade sent sa confiance lui revenir.

Obs. XVI. — Mlle D..., 34 ans, consulte le 24 octobre 1935 pour de l'asthénie très marquée avec apathie intellectuelle l'empêchant de travailler ; on note des bouffées de chaleur fréquentes avec palpitations à la moindre émotion, crises de sueurs profuses ; des troubles digestifs consistant en nausées, quelques vomissements alimentaires ; la constipation est habituelle.

Pas de maladies infectieuses dans ses antécédents. On note quelques bronchites durant les hivers et une légère insuffisance hépatique.

A l'examen : le cœur et les poumons sont normaux, la tension artérielle est de Mx 13 — Mn 8.

Tous les réflexes sont normaux.

Le métabolisme basal est normal : — 2 %.

Les examens ergographiques pratiqués chez la malade montrent une fatigabilité marquée et rapide.

L'examen du réflexe oculo-cardiaque montre une tendance vagotonique nette.

Le dosage du glutathion sanguin donne un chiffre de : 90 mmgr. p. 1000.

Traitement : 12 injections d'hémédonine à doses progressives et 12 injections de cystéine.

Le 20 janvier 1936 : la malade se sent beaucoup moins fatiguée, la constipation a tendance à disparaître.

L'examen du réflexe oculo-cardiaque est normal. Le dosage du glutathion sanguin : 213 mmgr. p. 1000.

Le 30 janvier 1936 : amélioration considérable de l'état général.

La fatigue physique et l'apathie intellectuelle ont disparu ; l'euphorie apparaît et la malade exprime le désir de reprendre son travail, avec beaucoup d'entrain.

(Observation personnelle de M. Stévenin.)

Obs. XVII. — Mme Kr..., âgée de 41 ans, vient consulter pour les troubles suivants :

Céphalée en casque apparaissant le matin au réveil et se continuant dans la journée.

Gonflement douloureux siégeant au niveau de la nuque ; douleur rétro-sternale survenant à la marche.

Douleur du tissu cutané siégeant au niveau des jambes et des avant-bras.

Frilosité marquée des mains et des pieds avec sécheresse de la peau et œdème des membres inférieurs survenant surtout le matin.

Troubles de l'audition avec surdité par moments.

Troubles de la déglutition caractérisés par une sensation de corps étranger au niveau du pharynx.

On note également un léger amaigrissement ; pas de troubles digestifs.

Ces troubles surviennent par crises, plutôt le soir ou après une grande fatigue. On peut noter au moment des crises des troubles psychiques assez importants caractérisés par une nervosité excessive avec instabilité du caractère et un retard de la compréhension assez marqué.

Tous ces troubles datent depuis environ 2 ans.

Réglée pour la première fois à l'âge de 13 ans, au rythme de tous les 25 jours, les règles ont toujours été peu abondantes.

Le métabolisme basal pratiqué chez cette malade 2 ans auparavant se montra diminué de — 35 %.

Un traitement thyroïdien institué à ce moment améliora l'état de la malade, mais d'une façon passagère.

Le 14 février 1935, le métabolisme basal pratiqué dans le service de M. Stévenin fut normal (— 7 %).

L'examen physique ne montra rien d'anormal.

La tension artérielle au Vaquez était de Mx 13 — Mn 8.

Le réflexe oculo-cardiaque pratiqué chez cette malade fut normal.

On notait chez elle à ce moment un certain degré d'asthénie à prédominance matinale et une apathie intellectuelle empêchant chez cette malade tout travail cérébral.

Le 24 février, on pratique un nouvel examen de métabolisme basal qui se trouve être encore tout à fait normal (— 10 %).

Un examen interférométrique pratiqué le 9 mars 1935 montre

un dysfonctionnement net surtout de l'hypophyse et de la surrénale. Les chiffres obtenus sont les suivants :

Hypophyse totale	5,4
Hypophyse postérieure	4
Thyroïde	3,8
Ovaire	2,4
Surrénale corticale	4,2
Surrénale médullaire	6,6

On institue à ce moment un traitement associé, Exo-surrénine per os et des injections de cystéine, une tous les 2 jours.

Le 28 mars 1935, l'amélioration de l'état général est nette et s'est manifestée dès la troisième injection. La fatigue physique a diminué ainsi que le gonflement, qui est devenu moins douloureux. La tension artérielle n'a pas changé Mx 13 — Mn 8.

Le 10 avril 1935, un nouveau métabolisme basal pratiqué à ce moment se montre diminué de — 18 % ; on continue les injections de cystéine et on prescrit de l'extrait d'ovaire à la dose de 0 gr. 20 pro die.

Les règles se régularisent au rythme de tous les 28 jours et deviennent normales comme abondance. La malade se sent beaucoup mieux, l'asthénie a complètement disparu.

Le 18 avril 1935, on pratique avec le sérum de cette malade une épreuve d'Aron qui est négative (hypophypophysie).

Il s'agit là en somme d'une malade présentant un syndrome pluriglandulaire :

Insuffisance thyroïdienne

Insuffisance surrénale

Insuffisance hypophysaire.

On prescrit un traitement opothérapique associé : thyroïde 0 gr. 20, un cachet trois fois par semaine ; une injection d'antélobine tous les trois jours ; de l'extrait ovarien, un cachet de 0 gr. 20 par jour, quatre jours avant les règles.

Le 23 mai 1935, à la suite des injections d'antélobine, les règles ont été tout à fait normales, la céphalée a disparu, de même que l'apathie physique et intellectuelle.

Le 20 juin 1935, l'état général se maintient aux alentours de la normale, le dosage du glutathion sanguin donne le chiffre de 40 mmgr. p. 1000 ; on reprend le traitement thyroïdien, ovarien et la cystéine aux mêmes doses que nous avons indiquées plus haut.

Le 8 août 1935, l'état général est excellent, on ne note aucune fatigue. La malade suit toujours le même traitement.

Le 28 octobre 1935, on pratique un nouvel examen de métabolisme basal qui se montre normal (+ 9 %).

Le dosage du glutathion sanguin donne un chiffre de : 70 mmgr. p. 1000. Nous conseillons à la malade de suivre le traitement pluriglandulaire, mais en alternant thyroïde, ovaire, Exo-surrénine et cystéine.

Depuis, la malade se maintient aux alentours de la normale et peut vaquer à ses occupations d'une façon normale et régulière.

Le 12 février 1935, un nouvel examen de métabolisme basal donne un chiffre normal (— 1 %).

Le dosage du glutathion sanguin montre un chiffre toujours diminué : 70 mmgr. p. 1000.

(Observation personnelle de M. Stévenin.)

Obs. XVIII. — Mme G..., âgée de 42 ans, a présenté en 1933 une diplopie qui a été traitée par des injections de bivatol ; l'amélioration fut passagère, la diplopie reparut six mois après et persiste malgré le traitement (cyanure de Hg).

La malade présente en outre depuis 5 ans une pelade très étendue, notamment au niveau des cheveux, des sourcils, des cils.

Une ponction lombaire pratiquée chez cette malade donna les

résultats suivants : Wasserman et Hecht négatifs, le Desmoulières fut positif.

Par ailleurs, la malade se plaignait depuis très longtemps d'une asthénie très marquée pour laquelle elle consulta des neurologues éminents qui firent chez elle le diagnostic de *myasthénie*.

L'examen du système nerveux montra une parésie des nerfs III, de la convergence, un ptosis incomplet qui a fait place à un peu de rétraction. Le fond d'œil était normal.

On note en outre des règles toujours régulières.

Le métabolisme basal fut normal (+ 5 %).

La tension artérielle était de Mx 13 — Mn 8 ; le pouls battait à 68 à la minute.

La recherche du réflexe oculo-cardiaque montra une diminution nette du pouls à la compression des yeux (72-48-60).

Les tracés ergographiques montrèrent une fatigabilité nette et rapide.

Le dosage du glutathion sanguin montra un abaissement marqué.

On institue chez cette malade un traitement mixte comprenant de l'Exo-surrénine per os, des injections intra-musculaires de cystéine et un traitement anti-spécifique par le muthanol.

L'amélioration se fait progressivement à mesure qu'avance le traitement.

En juillet 1935, on note une diminution nette du ptosis, la diplopie a légèrement diminué, la pelade tend à disparaître, les cheveux et les sourcils repoussent rapidement.

La tension artérielle est à ce moment de : Mx 12 1/2 — Mn 9.

En novembre 1935, la malade se sent très améliorée, l'asthénie tend à disparaître ; le ptosis a disparu. La diplopie persiste toujours, mais est très légère. La mobilité oculaire tend à redevenir normale.

Le 16 janvier 1936, le dosage du glutathion sanguin montra un chiffre tout à fait normal : 217 mmgr. p. 1000.

(Observation personnelle de M. Stévenin.)

Obs. XIX. — Mlle D..., âgée de 36 ans et demi, consulte le 7 mars 1935 pour des troubles des règles. Réglée à 11 ans, les règles étaient toujours abondantes, très irrégulières et douloureuses. On note des arrêts des règles durant de six semaines à deux mois. Actuellement, les règles sont encore irrégulières, mais moins qu'au début, moins douloureuses également et de moins en moins abondantes (la durée moyenne est de 2 jours environ). On note par ailleurs une augmentation sensible du poids (14 kilos en l'espace de quelques années).

La malade est très nerveuse, présente des vertiges, des troubles digestifs (digestions lentes, aérogastrie) ; l'insomnie est fréquente. On note en outre une asthénie d'un type spécial, prédominant surtout le matin, s'accompagnant de torpeur, d'aboulie, d'une apathie intellectuelle l'empêchant de fournir un travail cérébral continu ; on note une tendance à la mélancolie assez nette.

On pratique chez cette malade les divers examens de laboratoire suivants : le métabolisme basal est légèrement diminué (— 10 %).

La recherche du réflexe oculo-cardiaque montre une vagotonie nette (72-48-72). La tension artérielle est de Mx 13 — Mn 9.

Le 11 mars 1935, on pratique chez cette malade un examen interférométrique qui montre les chiffres suivants :

Hypophyse antérieure	4,0
Thyroïde	7.2
Ovaire	0.8
Surrénale corticale	2.6
Surrénale médullaire	6.8

On institue un traitement comprenant de l'Exo-surrénine per os et du sympathil.

Le 3 août 1935, la malade est très améliorée, les règles sont en avance de 2 jours, mais toujours peu abondantes.

On note une augmentation de poids sensible de 5 kilogs environ (de 72 à 77 kilogs). Les vertiges et les troubles digestifs persistent. La fatigue est nettement diminuée au cours du traitement par les extraits surrénaux, mais tend à reparaitre depuis l'arrêt du traitement. La malade se sent moins nerveuse.

L'examen du réflexe oculo-cardiaque montre une baisse légère de la vagotonie (72-60-84).

On prescrit un traitement composé de : le matin un verre à Bordeaux de solution de Hayem, une poudre absorbante à la fin des repas et du dinitrophénol. On conseille à la malade de reprendre un flacon d'Exo-surrénine tous les mois et en outre une semaine sur deux et trois jours par semaine un cachet de 0 gr. 20 de poudre de thyroïde.

Le 17 août 1935 on note une baisse de poids sensible (75 kilogs 500) et une amélioration nette de l'état général. La malade continue le même traitement.

Le 7 décembre 1935, la malade est considérablement améliorée, la fatigue a complètement disparu, les règles tendent à re-devenir tout à fait régulières et normales comme abondance.

(Observation personnelle de M. Stévenin.)

Obs. XX. — Mlle L..., âgée de 44 ans, se plaint depuis l'âge de 12 ans, au moment de l'apparition des premières règles, d'une asthénie qui va en augmentant progressivement. Cette asthénie se traduit le matin au réveil par une sensation de fatigue physique intense, avec difficulté à quitter le lit, par de la céphalée en casque et durant une grande partie de la journée. L'apathie intellectuelle est très marquée, empêchant la malade de fournir un travail cérébral prolongé.

La malade se plaint en outre depuis l'âge de 17 ans, de troubles digestifs : duodénite et périiduodénite, constipation opiniâtre du type spasmodique.

On note par ailleurs depuis une dizaine d'années, une frilosité très marquée obligeant la malade à se coucher toute habillée pendant l'hiver. La température est normale le matin, mais le soir on note de l'hypothermie, la température ne dépassant pas 36°.

La malade avait projeté de faire ses études de médecine, mais elle en a été empêchée en raison de l'asthénie qu'elle présentait ; la fréquentation de l'hôpital lui a été également impossible en raison de la nécessité de la station debout prolongée qu'elle ne pouvait supporter.

Un examen du métabolisme basal pratiqué en septembre 1934 montra une diminution légère (— 12 %).

La tension artérielle était nettement abaissée Mx 11 — Mn 6.

La recherche du réflexe oculo-cardiaque montra chez elle une vagotonie nette (84-48-84).

On ne note aucun trouble du côté des règles.

Le 17 novembre 1934, un examen interférométrique donna les chiffres suivants :

Hypophyse antérieure	3,4
Hypophyse postérieure	4,4
Thyroïde	6
Ovaire	1,8
Surrénale corticale	2,6
Surrénale médullaire	4,3

Les tracés ergographiques montrèrent chez cette malade une fatigabilité nette et rapide.

On institue chez cette malade un traitement opothérapique mixte comprenant de la poudre de thyroïde, trois cachets de 0 gr. 05 par semaine et de la surrénale totale fraîche, deux cuillerées à dessert d'Exo-surrénine par jour.

Le 11 décembre 1934, la malade se plaint de céphalée intense et de palpitations marquées. On supprime la thyroïde et on conseille à la malade de faire une série d'injections de cortico-surrénale Byla suivie d'une autre série d'injections de cystéine.

Le 6 février 1935, la malade est nettement améliorée par le traitement, la fatigue tend à disparaître ; les tracés ergographiques montrent une diminution de l'aire de fatigue et une tendance nette vers le retour à la normale.

Le 26 mars 1935, la malade est forcée d'arrêter le traitement, car elle ressent une sensation de brûlure et de pesanteur au niveau du petit bassin, de la cystalgie, des douleurs après l'émission des selles, tous ces phénomènes étant surtout marqués dans les dix jours qui précèdent les règles. Un toucher vaginal montre un utérus augmenté de volume et des ovaires douloureux.

On prescrit à la malade de la folliculine per os.

Le 14 mai 1935, les douleurs pelviennes ont disparu ; la tension artérielle est de Mx 11 1/2 — Mn 6.

Le dosage du glutathion sanguin est normal : 215 mmgr. p. 1000.

On conseille à la malade de prendre tous les mois un flacon d'Exo-surrénine et de petites doses de thyroïde.

Le 13 juillet 1935, la malade ne ressent plus aucune fatigue, la tension artérielle est de Mx 10 — Mn 6 1/2.

Le 15 novembre 1935, la tension artérielle est toujours basse Mx 9 — Mn 6.

L'apathie physique et intellectuelle a complètement disparu.

La malade continue à se maintenir dans un bon état de santé en faisant tous les mois un traitement opothérapique mixte, comme il a été dit plus haut.

RELATIONS DES GLANDES SURRENALES AVEC LES AUTRES GLANDES ENDOCRINES

1. Surrénale et thyroïde

Les Américains (Rowntree et G. Ball) et en France Rivoire attachent une certaine importance à l'abaissement du métabolisme basal au cours de la maladie d'Addison.

Pour nous, dans la petite insuffisance surrénale, il ne nous a pas semblé que le métabolisme basal fut modifié. Le plus souvent il oscillait dans les limites physiologiques normales.

Nous avons trouvé par contre dans certains cas une association d'insuffisance surrénale légère avec des troubles thyroïdiens tantôt en hyperfonctionnement et tantôt en hypofonctionnement. L'opothérapie surrénale nous a d'ailleurs apporté en même temps que la guérison de l'insuffisance surrénale un retour vers la normale et du métabolisme basal et des symptômes cliniques de dysthyroïdie.

2. Surrénale et hypophyse

L'insuffisance surrénale légère le plus souvent ne nous a pas paru s'accompagner de dysfonctionnement de la glan-

de hypophysaire. Toutefois en face de certains cas présentant une hypotension artérielle plus accentuée que de coutume et ne réagissant pas au traitement surrénalien, nous avons adjoint à ce dernier l'opothérapie hypophysaire. Le relèvement de la tension artérielle s'est alors manifesté et sa permanence nous a paru durable.

C'est volontairement que nous laissons de côté tous les travaux des biologistes concernant l'existence des cortico et médullo-stimulines d'origine hypophysaire, de même que les interrelations étroites existant entre le syndrome de Cushing (adénome basophile), et l'hyperépiphrie. A l'opposé, la maladie de Simmonds (cachexie hypophysaire) s'accompagnant de déficit surrénalien caractérisé.

3. Surrénale et glandes génitales

Chez différents malades présentant des signes d'insuffisance surrénale légère, nous avons pu déceler également des symptômes concomitants de déficience sexuelle.

Chez l'homme, l'inappétence génitale¹ dominait sans que l'on ait pu enregistrer de modifications morphologiques ni de l'appareil génital lui-même, ni des caractères sexuels secondaires.

Chez la femme, on relevait de l'insuffisance ovarienne se traduisant par les différents symptômes : douleurs, retards, irrégularités des règles.

Dans les deux sexes nous avons constaté l'heureuse influence du traitement surrénalien sur cet état d'hypogénitalisme dont tout ou partie des symptômes disparaissait.

4. Surrénale et pancréas

Ayant pratiqué l'épreuve de l'hypoglycémie provoquée à l'insuline chez plusieurs de nos petits insuffisants surrénaux, nous avons pu constater l'hypersensibilité de ces malades à l'injection intra-musculaire de l'hormone endo-pancréatique. Ce fait cadre bien avec les observations de Maranon et aussi de Marcel Labbé. Nous n'entrerons pas dans la discussion des hypothèses formulées en face de ce déséquilibre surréno-pancréatique. Rappelons pour mémoire les cas relatés par H. Gougerot et Peyre en 1925 sous le titre d'hypoépinéphrie avec dysinsulinisme, cas améliorés par l'injection de sucre, mais sans guérison définitive semblable-t-il. Cette dernière n'aurait-elle pas pu être obtenue précisément grâce à l'opothérapie surrénalienne ? A la lumière des faits que nous avons observés, nous le pensons, et un cas analogue de Marcel Labbé publié en 1933, l'avait déjà démontré.

TRAITEMENT

Le traitement de la petite insuffisance surrénale consiste d'une part dans l'emploi de l'opothérapie surrénale et d'autre part de la cystéine.

1. L'OPOTHERAPIE SURRENALE

Employée depuis sa découverte par Takamine, l'adrénaline fut pendant longtemps le traitement habituel des insuffisances de la glande surrénale.

Mais ainsi que nous l'avons indiqué au début de ce travail, l'adrénaline, hormone médullaire, ne pouvant être qu'angéiotonique et sympathicotonique, on en revint aux extraits totaux de la glande, à la fois antitoxiques par la corticale et sympathicotoniques par la médullaire.

Ajoutons que lorsqu'on aura par voie de synthèse, réalisé une hormone corticale d'un prix accessible, les petits insuffisants surrénaux en tireront certainement bénéfice. Mais à l'heure actuelle voulant uniquement demeurer sur le terrain de la pratique quotidienne, nous avons eu recours à la surrénale totale per os et à la cortico-surrénale par voie injectable.

Cependant, comme en matière d'opothérapie le choix de la préparation a son importance lorsqu'on veut arriver à des résultats thérapeutiques concluants, nous avons porté notre choix sur des extraits obtenus en partant de l'organe frais suivant la technique suivante :

Les organes destinés à la préparation des sucres opothérapiques sont traités aussitôt leur arrivée des abattoirs ; d'abord lavés dans un liquide physiologique (Dakin) ils sont ensuite rincés à l'eau pure puis débarrassés de tous éléments étrangers (graisse, tissu conjonctif etc.). On les débite enfin en tranches minces sur des plateaux appropriés. Ces pulpes d'organes sont alors soumises à l'action de substances plasmolysantes qui provoquent par des procédés physiques très doux, la sortie des sucres cellulaires (exolyse, d'où le nom d'exos). Cette opération est effectuée aux environs de 0° et dure de 48 à 72 heures.

On met le tout à égoutter, puis on passe à la presse. Les liqueurs réunies sont alcoolisées ou glycinées suivant le cas, puis sucrées et aromatisées.

On laisse déposer la préparation pendant un temps qui varie avec l'organe employé, et on filtre lorsque la sédimentation est complète.

Les extraits opothérapiques injectables doivent être également préparés suivant une technique analogue avec autant de soins que de rapidité.

Les glandes qui servent à leur préparation sont traitées sur place aux abattoirs, dans un laboratoire spécialement aménagé à cet effet. Elles sont débarrassées des éléments

anatomiques étrangers, divisées en minces lanières et immédiatement stabilisées dans un liquide plasmolysant. Par action physique très douce ce dernier draine les suc cellulaires. La technique utilisée offre en outre l'avantage de s'opposer à toute intervention microbienne en cours de fabrication.

L'exolyse obtenue aux environs de 0° se manifeste par l'apparition spontanée d'un suc plus ou moins coloré dont le volume croît assez rapidement.

Au bout de 48 heures on décante ce liquide et on passe à la presse. Puis, avec le résidu, dans les mêmes conditions on effectue des macérations successives dans du sérum physiologique, et en présence du même liquide plasmolysant, ceci pour vider en totalité les cellules des suc qu'elles renferment.

Les liqueurs sont alors réunies ; on les abandonne au repos jusqu'à floculation complète des protéines. La préparation est ensuite filtrée sur bougie stérile.

Les doses que nous avons employées chez nos malades sont les suivantes : 2 cuillerées à dessert par jour d'Exo-surrénine au cours ou à la fin de chacun des 2 repas, matin et midi de préférence, chaque cuillerée à dessert équivalant à 0 gr. 50 de glande fraîche (10 centigrammes d'extrait surrénal).

Les injections intra-musculaires se font à raison de une ampoule tous les deux jours, chaque ampoule contenant 0 gr. 75 de cortico-surrénale fraîche. Cette dose ne nous a pas semblé trop forte ; les injections sont habituellement

bien supportées par les malades. Dans les cas rebelles, nous avons combiné les deux traitements ingérable et injectable.

Enfin, chez certains malades dont la tension était particulièrement abaissée et n'avait aucune tendance à remonter malgré le traitement par les extraits surrénaux, nous avons adjoint les extraits hypophysaires à la dose de 0 gr. 10 par jour, soit séparément, soit sous forme d'opothérapie associée (Exo-surréno-hypophysine). Il nous a semblé que cette association était intéressante et les résultats ont confirmé cette façon de voir. Le fait avait d'ailleurs été signalé depuis 1913 : « En donnant de l'extrait hypophysaire, disait Sézary, il est probable qu'on agit ainsi sur des organes pouvant suppléer les surrénales ».

2. LA CYSTEINE

Nouvellement introduite dans la thérapeutique de la maladie d'Addison par Rivoire, la cystéine fut ensuite employée par J. de Léobardy et André Labesse et d'autres cliniciens. Les résultats obtenus furent remarquables surtout lorsqu'on envisage le fait qu'en dehors de la cortine dont le prix de revient est vraiment excessif, nous ne possédons actuellement aucun médicament ayant une action quelconque sur l'évolution de cette maladie dont l'issue était, jusqu'à ces dernières années, presque toujours fatale pour le malade.

Nous avons pensé que nos petits insuffisants surrénaux pouvaient tirer un bénéfice appréciable d'un médicament qui agissait aussi efficacement chez les addisoniens. Nous avons donc employé la cystéine non en injection intra-veineuse, ainsi qu'il est recommandé de le faire dans la maladie d'Addison, mais en injection intra-musculaire profonde, à raison de une injection tous les deux jours de une ampoule de 0 gr. 10 de chlorhydrate de cystéine. Nous avons utilisé les ampoules de chlorhydrate de cystéine Byla, accompagnées d'une solution de glycérophosphate de soude à 25 % destinée à neutraliser l'hyperacidité de la cystéine.

Les résultats obtenus ont été dans tous les cas remarquables ; des malades qui se plaignaient d'asthénie depuis

des années n'ont plus été fatigués à partir du jour où ils ont été soumis au traitement par la cystéine.

D'une façon générale une série de 12 injections est suffisante pour améliorer et même dans beaucoup de cas guérir les malades atteints de petite insuffisance surrénale.

Le traitement idéal de ces formes d'insuffisance surrénale, consiste à instituer d'abord un traitement opothérapique et à le faire suivre par une cure de cystéine. Ainsi les résultats qu'on attend se trouvent consolidés de façon remarquable et transforment ces malades asthéniques en sujets absolument normaux.

Comme traitement adjuvant, on peut dans certains cas adjoindre la strychnine à la dose de un milligramme pro die. L'acide phosphorique aux doses habituelles peut également être employé pour stimuler les cellules nerveuses en déficience chez ces sujets.

Il ne faut pas oublier les traitements nervins proprement dits. Ces sujets étant presque tous des vagotoniques, on aura intérêt à calmer leur système nerveux. Nous conseillons de donner le matin à ces malades des médicaments vagolytiques : atropine, hématorporphyrine et le soir du Passiflora, du cratœgus et du gardénal aux doses habituelles.

CONCLUSIONS

1° A l'inverse de la grande insuffisance surrénale, la petite insuffisance surrénale est une affection très fréquente.

2° Autrefois mal définie, elle est aujourd'hui bien caractérisée et constitue un syndrome clinique parfaitement déterminé.

3° Alors que jusqu'à ces dernières années, seule une étude morphologique pouvait mettre le clinicien sur la voie de cette affection, nous possédons actuellement des examens de laboratoire qui nous permettent de préciser le diagnostic de la petite insuffisance surrénale.

4° Ces examens de laboratoire sont les suivants : l'ergographie, le dosage du glutathion sanguin, l'interférométrie et l'épreuve de l'hypoglycémie provoquée par injection intra-musculaire d'insuline.

5° En pratique, seuls devront être retenus les deux examens de laboratoire suivants : l'ergographie et le dosage du glutathion sanguin.

6° Enfin, alors que la grande insuffisance surrénale est difficilement accessible à la thérapeutique, la petite insuffisance surrénale peut bénéficier actuellement d'un traitement dont l'efficacité est tout à fait remarquable.

Le Doyen de la Faculté

de Médecine :

G. ROUSSY.

Le Président de thèse :

LEON BINET.

Le Recteur de l'Université de Paris :

CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- J. E. ABELOUS. — Des rapports de la fatigue avec les fonctions des capsules surrénales. (*Arch. de Physiol.*, 1893).
- J. E. ABELOUS et LANGLOIS. — Note sur les fonctions des capsules surrénales chez la grenouille. (*C. R. Société Biol.*, 28 nov. 1891, t. XLIII, p. 792-798).
- J. E. ABELOUS et H. LASSALLE. — Sur l'asthénie consécutive à la destruction des glandes surrénales. (*Mém. Soc. Biol.*, 20 Juillet 1929).
- AGNEL Ernest. — L'Insuffisance surrénale et la guerre (thèse de Paris 1919).
- D. H. ANDERSEN et H. S. KENNEDY. — The effect of gonadectomy on the adrenal, Thyroid, and pituitary glands. (*Journ. Physiol.*, 1933, 79, 1-10).
- BAUER et MEDVÉS. — Sur l'interrénalisme et sur l'action de la corticale surrénale sur la conversion du sexe (*Deutsche Medizinische Wochenschrift*, N° 41, LVIII, page 1594, 7 octobre 1932).
- LÉON BERNARD et BIGART. — Etude anatomo-pathologique des glandes surrénales chez les tuberculeux. (*Journ. de Physiol. et de Path. gén.*, Nov. 1902).
- LÉON BINET. — Capsules surrénales et métabolisme du soufre. (*La Presse Médicale*, n° 78, 1928, p. 1239).
- BLANCHETIÈRE, LÉON BINET et ARNAUDET. — Synthèse du glutathion dans la glande surrénale. (*Soc. de Biologie*, 3 mai 1930).
- Mlle S. BLUMENFELD. — De l'opothérapie surrénale et hypophysaire dans certains cas de myasthénie grave. (Thèse de Paris, 1913-1914, N° 270, In : 8°, 88 p.).
- A. BROCA et Ch. RICHET. — De quelques conditions du travail musculaire chez l'homme. (*Arch. de Physiol.*, 1898, p. 224).
- BROWN-SEQUARD. — Recherches expérimentales sur la physiologie et la pathologie des capsules surrénales. (*Arch. Gén. de Médecine*, 1856).

- BROWN-SEQUARD. — Influence de l'extrait acqueux, des capsules surrénales sur des cobayes presque mourants à la suite de l'ablation de ces organes. (Comptes rendus de la Soc. de Biol., p. 410, 1892).
- L. E. CASIDA et A. A. HELLBAUM. — Ovarian stimulation by adrenal extracts. (*Endocrinolog.*, 1934, 18, N° 2, 249-253).
- COLLAZO, PUYAL et TORRES. — Action de l'hormone corticale sur la glycémie, la lactacidémie, la chlorémie, et la soudémie. Mécanisme d'action de la surrénale sur le métabolisme hydrocarboné. (*Archives de Méd. Chirurgia, y especialidades*, N° 28, 15 juillet 1933).
- E. L. COREY et S. W. BRITTON. — The ovarian cycle and the adrenal gland. (*Amer. Journ. Physiol.*, 1934, 107, 207-212).
- F. H. CRESPIN. — Etude critique sur l'ergographie de Mosso (thèse Bordeaux 1919-1920).
- DIEULAFOY. — Maladie d'Addison sans teinte bronzée. Formes frustes. (Cliniques médicales de l'Hôtel-Dieu, 1897-1898).
- G. DUBOIS-ANDRÉ. — Hypotension artérielle et neurasthénie (*le Monde Médical*, 1^{er} juillet 1930, p. 666).
- G. DUBOIS-ANDRÉ. — Interprétation de la neurasthénie et de ses différents symptômes (*le Monde Médical*, 1^{er} octobre 1933, p. 923).
- FLANDIN. — L'insuffisance surrénale hérédo-syphilitique. (*Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 20 janvier 1925).
- François-Pierre DODEL. — Données expérimentales et critiques sur la technique et l'interprétation de l'ergographie. (thèse de Bordeaux 1922-1923).
- Franck A. HARTMAN, Gilbert M. BECK et George W. THORN. — Amélioration des états nerveux et mentaux par l'extrait cortico-surrénal (*The journal of nervous and mental diseases*, t. LXXVII, janvier 1933).
- C. H. GREENE, Rowntree SWINGLE et PFEIFFNER. — Metabolic studies in Addison's disease : effect of treatment with cortical hormone of suprarenal gland. (*Am. Journ. Med. Science Philadelphie*, Tome CLXXXIII, page I, Janvier 1932).
- J. GERNBACH et DEKKER. — Hypoglycémie insulinique dans la maladie d'Addison (*Klin. Woch.* t. X, 19 septembre 1931).
- L. J. HARRIS et S. N. RAY. — Vitamin C and suprarenal cortex antiscorbutic activity of ox suprarenal. (*Biochem. J.* 26 : 2067, 2075, 1932).

- HARROP et WEINSTEIN. — Etudes du cortex surrénal. (*The Journal of Exper. Med.* tome LVII, N° 2, Février 1933).
- HARROP, PFIFFNER, WEINSTEIN et SWINGLE. — Biological method of essay of adrenal cortical hormone. (*Proc. Soc. Exper. Biol. et Med. New-York*, Tome XXIX, page 449, Janv. 1932).
- F. A. HARTMANN. — Studies on function and clinical use of cortin. (*Ann. Int. Med.* 7 ; 6-22, Juillet 1933).
- K. HERMAN. — Case of pluriglandular sclerosis combination of Addison's and Basedow's disease ; therapy with cortigen. (*Gyogyaszat* 72 ; 343-344, May 29, 1932).
- B. A. HOUSSAY et P. MAZZOCCO. — Le glutathion et les propriétés réductrices des tissus des rats décapsulés. (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCVII, 1927, p. 417).
- E. HOWARD et A. GROLLMAN. — The effect of extracts of the adrenal cortex on growth and the reproductive system of normal rats, with particular reference to intersexuality. (*Americ. Journ. Physiol.*, 1934, 107, 480-489).
- J. IOTAYKO. — La fonction musculaire (O. Doin, Edit., Paris 1909).
- LABAËYE. — Contribution à l'étude critique et expérimentale de l'ergographie par la méthode de Mosso (thèse de Bordeaux 1917).
- Marcel LABBÉ, ESCALIER et Pierre UHRY. — L'hypoglycémie provoquée par injection intraveineuse d'insuline. Test de tolérance à l'insuline. (*La Presse Médicale*, n° 37, 1934, p. 1153).
- Marcel LABBÉ. — Un cas d'hyperinsulinisme associé à l'insuffisance cortico-surrénale (*C. R. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 22 déc. 1933).
- J. P. LANGLOIS. — Les fonctions des capsules surrénales (thèse 1897).
- J. de LÉOBARDY et André LABESSE. — Du traitement de la maladie d'Addison par la cystéine (*La Presse Médicale*, n° 30, 1934, p. 599).
- Léopold LÉVI. — Nouvelles études d'endocrinologie.
- C. LIAN et BLONDEL. — Injections intracardiaques d'adrénaline (*Année médicale pratique*, IX. 1930, p. 188).
- C. LIAN et SERGENT. — Du rôle de l'insuffisance surrénale dans les vomissements incoercibles de la grossesse (*Presse Médicale*, 11 décembre 1912).

- C. LIAN et BLONDEL. — L'hypotension artérielle permanente d'allure idiopathique (*P. M.*, août 1927).
- M. LOEPER, J. DECOURT et A. LESURE. — L'accumulation du soufre dans la peau après surrénalectomie (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCVIII, avril 1928, p. 21).
- A. LOESER. — Hypophysenvorderlappen und Schilddrüse. (*Arch. exper. pathol. et Pharma.*, 1933, 173, 62-71).
- MAGGIORA. — Les lois de la fatigue étudiées dans les muscles de l'homme (*Arch. ital. de Biol.*, XIII, 1890).
- G. MARANON. — Action de l'insuline dans l'insuffisance surrénale. (*Presse Médicale*, 1925, N° 101).
- G. MARANON. — Insufficiencia suprarrenal primitiva y secundaria. (*La Medicina Canaria*, N° 63, 30 de Noviembre, de 1928, p. 6).
- G. MARANON. — Sur la pathogénie des accidents graves de l'insuffisance surrénale. (*La Presse Médicale*, N° 63, 7 août 1929, p. 1021).
- G. MARANON. — Etat actuel du traitement de l'insuffisance surrénale. (*La Medicina Ibero*, N° 820, 29 juillet 1933).
- Gregorio MARANON. — Recherches sur l'hormone corticale. (*Le Scalpel*, N° 28, 9 Juillet 1932, p. 848).
- G. MARANON. — Sur l'hormone corticale. La signification biologique et son application thérapeutique. (Société de Médecine et de chirurgie du travail. *Bruxelles Médical*, N° 8, 25 décembre 1932).
- G. MARANON. — La hormona corticolar en el tratamiento de la enfermedad de Addison. (*Archives de Med. cir. y especialid.*, Madrid, tome XXXV, page 134, 13 février 1932).
- G. MARANON. — Sobre la etiologia emocional de la enfermedad de Addison (*El Siglo Medico*, N° 3917, 5 de Enero de 1929, p. 30).
- E. J. MARQUES et Pierre MARQUES. — Traitement d'un cas d'insuffisance surrénale par la radiothérapie ovarienne. (*Société Française d'Electrothérapie et de Radiologie*, 41^e année, N° 7, Juillet 1932).
- MAZEL. — Les formes médico-légales de l'insuffisance surrénalienne (*Journal de Médecine de Lyon*, 20 novembre 1928).
- Mosso. — Les lois de la fatigue étudiées dans les muscles de l'homme (*Arch. ital. de Biol.*, 1890, t. XIII).

- MUTEL et GIRARD. — Deux cas de mort suspecte par insuffisance surrénale (*Revue Française Endocrinologique* N° 5, Octobre 1932).
- A. OBREGIA. — Action de l'opothérapie surrénale, chez les basedowiens. (Comptes Rendus de la Soc. de Biologie, LXXXIV, 28 Mai 1921, *Réunion Roumaine de Biol.* 1025-1026).
- PENDE. — Les symptômes surrénaux (*Rev. fr. d'Endocr.*, n° 1, T. III, Février 1925).
- PORAK. — Les glandes surrénales et l'hypophyse (O. Doin, édit. 1922).
- PUECH, P. RIMBAUD et DUFOIX. — Insuffisance surrénale subaiguë. Adénome cortical des deux glandes. (*Archives de la Société des Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen*, Fasc. IV, 13^e année, 1931-1932, publié en Avril 1932).
- C. F. REGNAULT. — L'opothérapie surrénale dans les vomissements de la grossesse. Rôle des sécrétions internes dans la détermination du sexe. (Acad. des Sciences, 22 mai 1911, Comptes rendus 1^{er} juin, p. 1404).
- R. RIVOIRE. — L'hormone cortico-surrénale (*Presse Médicale* Paris, tome XL, page 63, 13 Janvier 1932).
- L. G. ROWNTREE et R. G. BALL. — Les affections des surrénales. Endocrin. T. 17, N° 3 (*Press Méd.* 1934, N° 1, 4).
- R. RIVOIRE. — Les acquisitions nouvelles de l'endocrinologie (Masson et Cie, éditeurs), 1935.
- ROWNTREE, GREENE et autres. — Results of treatment with cortical hormone of suprarenal gland. (*Tr. A. Am. Physician*, Philadelphie, Tome XLVI, page 123, 1931).
- L. G. ROWNTREE. — Hyper-parathyroidism hyper-insulinism ; Addison's disease (*Proc. internat. assembl. Inter State Post. Grad. M. A. North. America*, 1930, 6 ; 482-488, 1931).
- E. SERGENT. — L'opothérapie surrénale. (*Journal de Méd. et de Chir. Pratiques*, 10 Novembre 1920).
- E. SERGENT. — Valeur séméiologique de la ligne blanche surrénale (*Soc. méd. des hôp.*, 21 novembre 1913).
- E. SERGENT. — Le rôle de l'insuffisance surrénale en pathologie (*J. méd. franç.*, 13 déc. 1913, p. 499).
- E. SERGENT. — Etudes cliniques sur l'insuffisance surrénale (1 vol. Maloine 1914).
- SERGENT et KOURILSKY. — Le domaine des glandes surrénales en pathologie (*Journ. méd. franç.* T. XIV, N° 6. Juin 1925).

- SERGET et LIAN. — Du rôle de l'insuffisance surrénale dans les vomissements incoercibles de la grossesse (*Presse Méd.*, 11 décembre 1912).
- SÉZARY. — Formes cliniques de l'insuffisance surrénale (*P. M.*, 22 septembre 1919, p. 533).
- SÉZARY. — Les surrénalites scléreuses (Thèse de Paris 1909).
- SÉZARY. — Insuffisance surrénale et hérédo-syphilis (*Bull. Soc. méd. Hôp.* 1925, p. 193).
- SÉZARY et LANDOUZY. — Myasthénie d'Erb et insuffisance surrénale (*Soc. neurol.*, 12 mai 1912. *Revue neurol.* 1912, p. 712).
- SÉZARY. — Le diagnostic des asthénies d'origine endocrinienne (*P. M.*, 28 janvier 1922, p. 79).
- SÉZARY. — De l'opothérapie surrénale et hypophysaire dans certains états myasthéniques (*Journ. Méd. français*, Paris 1913, VII, p. 519).
- H. B. SHUMACKER et W. M. FIROR. — The interrelationship of the adrenal cortex and the anterior lobe of the hypophysis. (*Endocrin.*, 1934, 18, 6, 676-691).
- H. SIMONNET. — Quelques remarques au sujet de l'action pharmacodynamique des extraits surrénaux. (*Paris Méd.*, 3 juillet 1932, N° 27).
- SWINGLE, PFIFFNER et WELSTER. — Effect of adrenal cortical hormone upon respiratory metabolism of adrenalectomised cats. (*Proc. Soc. Exper. Biol. et Med. New-York*, Tome XXVIII, page 510, Avril 1931).
- W. W. SWINGLE et J. J. PFIFFNER. — Cortical hormone. (*Médecine* 11 : 371-433, Décembre 1932).
- TARGOWLA. — Contribution à l'étude de l'encéphalopathie surrénale ; rapports de l'insuffisance surrénale et du délire (*Paris Méd.*, Tome XV, N° 7, 14 Février 1925).
- TRÈVES. — Sur les lois du travail musculaire (*Arch. ital. de Biol.*, t. XXX).
- G. VIALE. — La funzione vagale nella insufficienza surrenale (*Arch. di fisiol.* 28 ; 9-24, 15 Janvier 1930).
- Ernesto C. VIVANCO. — La pequena insuficiencia suprarrenal. (*La Prensa Medica Argentina*, N° 11, 20 de Septiembre 1928).
- R. L. ZWEMER. — Adrenal cortex extract ; its developpement and experimental and clinical use. (*Endocrinology*, 15 ; 382, 387, Septembre, Octobre 1931).

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	11
Historique	13
Histologie et Physiologie des capsules surrénales....	21
PREMIÈRE PARTIE. — Etude clinique de la Petite In-	
suffisance Surrénale	25
Etiologie et Pathogénie	26
Symptomatologie	29
Evolution et Pronostic.....	39
Diagnostic	40
DEUXIÈME PARTIE. — Etude des Tests Biologiques	
Ergographie	50
Dosage du Glutathion sanguin	69
Interférométrie	76
Hypoglycémie provoquée à l'Insuline	89
TROISIÈME PARTIE. — Observations	
Relations entre les Glandes Surrénales et les autres	99
Glandes Endocrines	128
Traitement	131
Conclusions	137
Bibliographie	138
